

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

PAR

PERROT Raoul - Maurice

Né le 21 Juin 1907 à Le Châtelet-en-Berry (Cher)

Interne des Hôpitaux de Paris

**Les formes diffuses
des métastases cancéreuses ostéomédullaires
et leurs manifestations hématologiques**

Président : M. CLERC

*Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié*

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6^e)

1938

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)
PAR

PERROT Raoul - Maurice

*Né le 21 Juin 1907 à Le Châtelet-en-Berry (Cher)
Interne des Hôpitaux de Paris*

Les formes diffuses
des métastases cancéreuses ostéomédullaires
et leurs manifestations hématologiques

Présiaent : M. CLERC
*Professeur de Clinique médicale
à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin de l'Hôpital de la Pitié*

Chez Victor DEGRANGE
91, rue de Seine
PARIS (6°)

1938

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOWSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAM.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique d'Assistance Médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ELINE	Pathologie chirurgicale.
RIÉTY	Pathologie médicale.
NARD (Henri)	Pathologie médicale.
NARD (Et.).	Pathologie médicale.
ANÇON (J.) .	Hydrologie.
ULIN	Pathologie médicale.
LLIARD	Histologie.
THALA	Pathologie médicale.
EVALLIER ..	Pathologie médicale.
STE	Pathologie médicale.
GNON	Physique.
Y	Urologie.
NK	Pathologie chirurgicale.
LLIARD	Parasitologie.
STINEL	Bactériologie.
GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
YET	Physiologie.
GENNES	Pathologie médicale.
ROUD	Histologie.
GUENAU	Pathologie médicale.
LPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
ZARD	Pharmacologie.
GUENIN	Anatomie pathologique.
ANNON	Hygiène.
COMME	Obstétrique.
NTUÉJOUL ..	Obstétrique.

MM

LAROCHE (Guy).	Pathologie médicale.
LAVIER	Parasitologie.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (Mlle J.).	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiatrie.
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
PETIT-DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHET	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÉNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

GLAVE	Pathologie chirurgicale.
SQUET	Pharmacologie.
AILLEY-BERT	Physiologie.
ÉNIOT	Obstétrique.

MM.

HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.
LARDENNOIS ...	Pathologie chirurgicale.
LE LORIER	Obstétrique.
SCHWARTZ	Obstétrique.
VAUDESCAL ...	Pathologie chirurgicale.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ	
BRULÉ		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER ..	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VAL- LERY-RADOT .			
SÉZARY			

MM.

EGALLE	Clinique obstétricale.
METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM.

CHAILLET-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON GRAND-PÈRE (*In memoriam*)

A MA GRAND'MÈRE

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A TOUS LES MIENS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC
Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine
Médecin à l'Hôpital de la Pitié

A MON MAÎTRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN
Médecin de l'Hôpital de la Pitié

*Qui m'a inspiré ce travail, en
témoignage de respectueux atta-
chement.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY.

MONSIEUR LE DOCTEUR LECHELLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY.

MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN LEVESQUE.

MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ANDRÉ LEMAIRE

A MONSIEUR LE DOCTEUR CLÉMENT LAUNAY
Médecin des Hôpitaux

A MONSIEUR LE DOCTEUR DELARUE

A MESSIEURS LES DOCTEURS DELALANDE,
DELAFONTAINE, OUMANSKY, RANDOUIN, LECOEUR.
A MES AMIS HENRI MONIEZ, ANDRÉ ROY, PH. MARRE,
G. PONCET, J. DELORT, M. MORIN, R. MALLET
Y. LEPINTRE.

A TOUS MES AMIS ET COLLÈGUES D'INTERNAT

A MES MAÎTRES

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR EMILE SERGENT.

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR O. CROUZON.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SCHWARTZ.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEHELLE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ METZGER.

Externat en Premier :

MONSIEUR LE DOCTEUR PICOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEVESQUE.

Internat :

MONSIEUR LE DOCTEUR J. PARAF.

MONSIEUR LE DOCTEUR FAROY.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR GUILLEMOT.

MONSIEUR LE DOCTEUR LEHELLE.

MONSIEUR LE DOCTEUR MARQUEZY.

INTRODUCTION

La formule sanguine très particulière d'un malade entré pour insuffisance cardiaque dans le service de M. AUBERTIN permit de soupçonner et de découvrir l'existence d'un cancer latent avec métastases ostéo-médullaires diffuses.

A l'occasion de cette observation, M. AUBERTIN nous proposa d'étudier les modifications hématologiques au cours de ces cas très intéressants de métastases cancéreuses ostéo-médullaires dans lesquels le cancer témoigne d'une affinité très élective pour la moelle osseuse, réalisant une véritable maladie cancéreuse du système hématopoïétique. De nombreuses publications ont été faites en France sur les formes de cancer secondaire de la moelle osseuse, s'accompagnant d'anémie avec myélémie. Mais ces cas sont loin de résumer toutes les modifications hématologiques qui peuvent s'observer au cours des métastases cancéreuses ostéo-médullaires.

Dans de nombreuses observations comparables cliniquement et radiologiquement, les modifications hématologiques sont très différentes et prennent le type d'une anémie secondaire sans myélémie. Les auteurs étrangers, suisses et allemands surtout, ont bien distingué ces deux formes.

C'est pourquoi nous avons recherché des cas nouveaux et nous avons relevé dans la littérature française et étrangère les observations récemment publiées.

Nous nous sommes proposé essentiellement d'exposer les différentes modifications hématologiques qu'on peut

observer au cours de ces tumeurs cancéreuses métastatiques ostéo-médullaires.

Nous tenons à remercier M. le Professeur Agrégé AUBERTIN d'avoir bien voulu nous confier ce travail, de nous avoir dirigé dans nos recherches, qu'il trouve ici l'expression de notre affection reconnaissante.

Nous remercions aussi notre maître, M. le Docteur LÉCHELLE. Nous avons observé dans son service un cas très intéressant.

Nous voulons aussi exprimer notre reconnaissance à M. le Docteur LOEDERICH, qui nous a confié une très belle observation d'ostéose cancéreuse myélogène.

Le Docteur DELARUE a bien voulu se charger de l'examen de nos coupes histologiques. Nous l'en remercions très vivement.

HISTORIQUE

En 1896, dans un travail sur l'étude du sang dans la carcinose métastatique, EPSTEIN rapportait une observation d'anémie avec myélémie dans un cas de tumeurs cancéreuses métastatiques ostéo-médullaires. Après lui, KURPJUWEIT en 1903 apporte des observations montrant que le diagnostic de Tumeurs cancéreuses métastatiques peut être fait dans certains cas par l'étude de la formule hématologique.

ROKTY, LUZZATO, en 1908, apportent de nouvelles observations.

En 1909, P.-E. WEIL et CLERC décrivent chez l'adulte le syndrome qu'avait décrit VON JASCK et LUZET chez l'enfant, d'anémie pseudo-leucémique ou d'anémie avec myélémie. Chez un de leurs malades, on constata à l'autopsie l'existence de noyaux néoplasiques nettement circonscrits dans la moelle osseuse.

PARMENTIER et CHABROL, en 1909, rapportèrent une très belle observation d'anémie avec myélémie. MARCORELLES, en 1910, J. RIEUX en 1920, dans leurs publications signalent cette forme particulière d'anémie dans les cancers métastatiques des os.

En 1926, BEN RAIS, élève de ROQUE, de Lyon, consacre sa thèse à l'étude de ces anémies avec myélémie « Dyshématopoïèse et cancer, anémie splénique — Formes cliniques des Tumeurs secondaires des os ». Il avait rassemblé dix observations déjà publiées et rapportait une très belle observation personnelle.

Depuis, de nombreuses observations d'anémie myélo-gène ont été publiées par R.-S. MACH et KLAGES : CARNOT,

LABBÉ, BOULIN et JUSTIN BEZANÇON, ROHR et HEGGLIN, H. BÉNARD et BOLTANSKI, DUCUING, MILITSKY et P. MARQUÈS, FLEYS, PAVIOT et LEVRAT, SOLCARD, ROLLAND et QUERANGAL DES ESSARTS, CAROLI et LAVERGNE.

Mais déjà RECKLINGHAUSEN avait opposé deux formes de carcinomatose osseuse secondaire diffuse, la forme ostéoclastique et la forme ostéoplastique ; l'une s'accompagnant d'anémie avec myélémie, l'autre d'anémie sans myélémie.

NOEGELI, ROHR et HEGGLIN, ZADECK et SONNENFELD ont également opposé ces deux formes au point de vue hématologique.

En France, plusieurs observations de cancers secondaires des os avec une anémie sans myélémie ont été rapportées ces dernières années par M. GARNIER et CATHALA, PAVIOT, GUICHARD et PLANCHU, CHARBONNEL et MASSÉ, FABRE, PONS et GARIPUY, E. BERNARD, BOYER, PORGE et Mlle GAUTHIER-VILLARS.

Nous avons également relevé les observations de WALKER et THOMPSON aux Etats-Unis. Dans le volume d'hématologie de l'*Encyclopédie Médico-chirurgicale*, AUBERTIN a consacré un article aux Tumeurs secondaires de la moelle osseuse dans lequel il réunit ces faits.

L'étude de la ponction sternale a été faite par BORST, HENNING, QUENSEL, ROHR et HEGGLIN, REICH, OBERARZT, FLEISCHNER, en France par MALLARMÉ, MALLET et LEFÈVRE, CAROLI et LAVERGNE.

CAROLI et LAVERGNE ont également étudié les rapports des tumeurs métastatiques des os et de lictère hémolytique.

Nous ne pouvons citer tous les auteurs français et étrangers qui se sont intéressés à l'étude de ces tumeurs, qui ont étudié leur anatomie pathologique, leur pathogénie.

Nous voudrions cependant citer : LABORDE, JOUVEAU-DUBREUIL, BERTILLON, ROQUES, DELBET, SABRAZÈS qui ont étudié les tumeurs malignes des os, LERICHE et POLICARD, L. BÉRARD, J.-P. MARTIN et P. PONTIUS qui ont étudié le rôle des parathyroïdes dans l'ostéose cancéreuse diffuse.

E. BERNARD, PORGE, BOYER, GAUTHIER-VILLARS ont étudié le même sujet. BOYER vient d'y consacrer sa thèse.

MATHEY-CORNAT a étudié leur diagnostic radiologique et leur traitement.

Nous voudrions également citer TRÉMOLIÈRES et MALLET qui ont étudié le traitement par la téléradiothérapie.

LES FORMES DIFFUSES DES MÉTASTASES CANCÉREUSES OSTÉO-MÉDULLAIRES

Si toute tumeur maligne peut se compliquer d'une ou plusieurs métastases osseuses, il existe certains cancers qui se compliquent électivement de métastases osseuses, semblant avoir une affinité toute particulière pour le tissu osseux ou plus exactement pour la moelle osseuse. Ces métastases tendent à envahir presque tout le squelette. Les autres organes n'étant bien souvent le siège d'aucune métastase.

Les nombreux auteurs qui ont décrit cette affection l'ont désigné sous les termes divers : carcinomatose osseuse métastatique (RECKLINGHAUSEN, ROKITANSKY), métastases osseuses multiples, carcinomatose de la moelle osseuse (CAROLI et LAVERGNE), cancer secondaire généralisé à tout le squelette (CHARBONNEL et MASSÉ), ostéose cancéreuse diffuse (J. DUCING, E. BERNARD, BOYER).

Ces différentes expressions désignent exactement les mêmes cas cliniques et anatomo-pathologiques.

Nous avons adopté le titre un peu long de : Formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires, nous bornant à donner la définition de l'affection sans attacher au titre un sens pathogénique.

ÉTIOLOGIE :

Le sexe ne semble pas avoir de grosse influence sur la fréquence de l'affection. Nous verrons que c'est surtout la localisation du cancer primitif qui joue un rôle important dans son apparition.

Il s'agit dans la règle de sujets âgés. Mais comme le cancer lui-même on peut observer des métastases diffuses ostéo-médullaires chez des femmes relativement jeunes, présentant au niveau du sein un cancer. Le malade de PARMENTIER et CHABROL atteint de cancer de l'estomac était un homme de 45 ans. Parmi nos quatre malades personnels, il y avait deux hommes de 65 et 50 ans, et deux femmes de 53 et 48 ans.

Le cancer primitif :

Le cancer de la prostate est certainement celui qui se complique le plus fréquemment de métastases osseuses multiples. Mais si l'on relève l'ensemble des observations publiées c'est le cancer du sein qui est retrouvé le plus souvent. Ce fait est expliqué par la grande fréquence du cancer du sein. Puis viennent ensuite par ordre de fréquence : cancer de l'estomac, le cancer du corps thyroïde, le cancer de l'utérus, le cancer de l'œsophage, le cancer du poulmon.

Ce sont dans la règle des cancers petits, très souvent latents, passés inaperçus qu'il faudra savoir rechercher.

Nous verrons à l'anatomie pathologique qu'elles en sont les variétés les plus fréquentes.

ÉTUDE CLINIQUE

Dans certains cas, le cancer primitif est connu, a même quelquefois été opéré. C'est assez souvent le cas des cancers du sein.

Le moindre symptôme attirant l'attention vers le système osseux fera penser à une métastase. Le diagnostic

étiologique sera facile. Ces métastases pourront survenir très rapidement après le début du cancer, mais ils peuvent également survenir très longtemps après la découverte du néoplasme primitif ou après une intervention. C'est ainsi qu'on a pu observer des métastases osseuses 20 ans après le début d'une tumeur mammaire.

Beaucoup plus souvent le cancer primitif est latent, parfois on ne le découvrira qu'à l'autopsie. Ce peut être le cas d'un petit cancer du sein, mais surtout des cancers de la prostate. Ces petits néoplasmes ne s'accompagnant souvent d'aucun trouble urinaire. Ainsi dans notre observation personnelle n° I, le malade n'avait jamais accusé aucun trouble de la miction. Il faudra également rechercher avec grand soin un cancer thyroïdien, une hypernéphrome, un néoplasme gastrique, beaucoup plus rarement un cancer utérin.

Quels sont les symptômes qui dans ces cas attirent l'attention ?

Un symptôme ne manque pratiquement jamais. Ce sont *les douleurs osseuses*. Les malades accusent des douleurs dans les membres, au niveau du bassin, du thorax, de la colonne vertébrale. Ces douleurs peuvent être sourdes, mais parfois très intenses. Elles sont souvent plus marquées la nuit, elles sont exagérées par les mouvements. Elles peuvent prendre parfois le type de douleurs ostéocopes. Dans nos cas personnels, il s'agissait de douleurs sourdes mais presque permanentes. Elles ont nécessité certains jours des injections de morphine.

Souvent, ce sont les douleurs qui n'ont pas de caractères très particuliers, volontiers qualifiées de rhumatisme, de névralgies, de courbature même.

Dans le cas de TRÉMOLIÈRES et MALLET, elles étaient extrêmement intenses rendant la marche impossible. De même dans le cas de DUCUNG, la mobilisation des membres arrachait des cris à la malade.

On peut dire que pratiquement ces douleurs ne manquent jamais. Elles existaient dans toutes les observations que nous rapportons.

Une exception cependant dans le cas de MARCHAL et MALLET. Il n'y avait aucune douleur malgré une fracture spontanée. Mais il existait un tabès associée qui à lui seul peut expliquer cette insensibilité.

Une fracture spontanée peut également marquer le début clinique de ces métastases. Cela n'est pas très fréquent, et on est au contraire frappé par l'absence de fractures chez des malades présentant au niveau de leur squelette des lésions aussi étendues.

Ces fractures peuvent siéger au niveau de la clavicule, du fémur, du bassin, du sternum. Au niveau des vertèbres elles peuvent provoquer un tassement vertébral important.

Dans l'observation de M. LABBÉ et BOULIN, il existait une fracture sus-trochantérienne. Dans celle de E. BERNARD et BOYER, il existait une fracture du col du fémur et une fracture du sternum.

Ces fractures se consolident en général difficilement.

L'examen par *la palpation du squelette* est souvent normal car en effet, et les radiographies le confirment, l'architecture générale des os n'est pas atteinte. Il n'est cependant pas exceptionnel de noter par la simple palpation des modifications osseuses.

Aussi, dans le cas de G... (observation personnelle n° XIII), il existait une grosse déformation du tibia. La diaphyse était très augmentée de volume, épaissie avec une face antéro-interne nettement convexe.

De même, la palpation des crêtes iliaques les montrait épaissies, doublées de volume.

Dans le cas de M... (observation n° XIV), il existait une augmentation de volume des clavicules surtout au niveau de leur extrémité interne. La clavicule droite présentait en outre deux petites exostoses. Enfin, chez la même malade, il existait une importante cyphose dorso-lombaire.

L'atteinte de l'état général est variable. Il s'agit cependant, dans la règle, de malades déjà très amaigris, asthéniques, pâles.

Il peut exister une splénomégalie. C'est le plus souvent une splénomégalie modérée. La rate est percutable sur quelques travers de doigt ou même palpable dans les inspirations profondes. Dans nos deux cas personnels N° I et II, la rate était légèrement augmentée de volume.

Mais elle peut être beaucoup plus grosse et être percutée facilement par la palpation de l'abdomen. Elle est dans la règle lisse régulière, non douloureuse. Nous verrons quel en est l'intérêt lorsque nous étudierons les modifications hématologiques. De même le foie peut être augmenté de volume en dehors de toute métastase débordant largement les fausses côtes.

Cette hépatosplénomégalie ne s'accompagne ni d'ascite, ni de circulation collatérale.

Les ganglions ne sont pas le plus souvent augmentés de volume. Ils peuvent cependant être envahis par le cancer dans le territoire du néoplasme primitif. Dans notre observation B. n° I, l'adénopathie inguinale a été le premier signe qui attira l'attention du malade. Ce fait est rare. On recherchera des métastases viscérales. Elles manquent le plus souvent.

Examens chimiques :

Les chiffres de la *calcémie* sont très variables : elle peut être normale au voisinage de 100 mg. ; elle est souvent un peu augmentée 138 mg. (WELTI, HUGUENIN, PLACÁ). MOCQUOT de 0.115 à 1 gr. 152. Dans nos observations personnelles elle était de :

Obs. N° I, B..., 96 mg.

Obs. N° II, M..., 119 mg. 1.

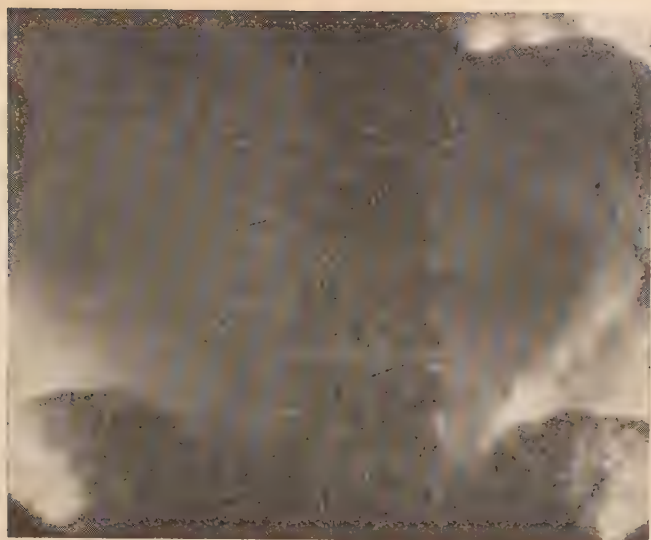
Obs. N° XIII, G..., 91 mg.

Enfin, elle est très augmentée parfois : 192 mg. dans le cas de Etienne BERNARD et BOYER.

Phosphatémie : le taux des phosphates inorganiques du sang est le plus souvent normal, 25 à 40 mg. par litre. Mais il peut être élevé, 80,6 dans un cas de la thèse de THÉVENIN, 190 dans le cas de E. BERNARD.



Radiographies de M. G. — OBSERVATION n° XIII



Radiographies de M. G. — OBSERVATION n° XIII

Phosphatase : La phosphatase est une diastase capable d'hydrolyser certains éthers phosphoriques en donnant de la glycérine et des phosphates minéraux. Elle préside au métabolisme des phosphates. Il existe plusieurs méthodes de dosages. La méthode de Bodansky semble le procédé de choix.

Elle a été trouvée élevée dans le cancer osseux généralisé. DUVOIR, LAYANI et PAUTRAT ont trouvé des chiffres de 140 % et 200 % dans un cas de métastases osseuses secondaires à un néoplasme du sein.

SNAPPER considère que la phosphatase est très augmentée dans les cancers ostéogènes et normale dans les cancers ostéoporotiques.

Nous avons fait doser la phosphatase dans un cas, M. G..., observation n° XIII. La phosphatase était très augmentée. Il s'agissait d'une forme ostéogéno-condensante.

Quelle est la signification de l'augmentation du taux de la phosphatase ? Pour DUVOIR, LAYANI et PAUTRAT, elle est due à un fonctionnement exagéré de la cellule osseuse aussi bien dans le sens ostéoplastique que ostéoclasique.

Radiographie :

Seule la radiographie du squelette permet de juger l'étendue des lésions osseuses.

Il faut toujours faire systématiquement des radiographies de tout le squelette. Les lésions sont en général beaucoup plus étendues que les douleurs ne pouvaient le faire supposer. Ces métastases affectent une répartition très particulière. Elles occupent avec élection les os du bassin, la colonne vertébrale, les côtes, les clavicules, la racine des membres (extrémités supérieures des fémurs et extrémités supérieures des humérus).

Les extrémités des membres sont dans la grande majorité des cas respectées. Les lésions ne dépassent ni le genou ni le coude. Le crâne est assez souvent normal. Cette localisation rhizomélique est assez particulière à ces ostéoses cancéreuses. Elle permet déjà de les différencier de

certaines affections osseuses qui n'affectent pas cette disposition anatomique.

Cette règle souffre cependant des exceptions.

L'atteinte du crâne peut s'observer : comme dans les cas de MACH et KLAGES, de DUCUING.

L'atteinte des extrémités est rarissime. Elle peut cependant s'observer comme dans le cas de MACH et KLAGES dans lequel les petits os des mains et des pieds étaient atteints par le processus néoplasique.

Dans un de nos cas personnels G... (observation n° XIII) il y avait une atteinte très importante du tibia.

Telles sont les localisations anatomiques de ces métastases. Leur aspect radiologique peut revêtir plusieurs types. Il est classique de les classer en deux grandes formes. La forme ostéoporotique et la forme condensante. D'autres auteurs, et en particulier les auteurs suisses et allemands les ont appelé forme ostéoplastique et formes ostéoblastiques.

Un fait tout d'abord doit être remarqué : ces métastases ne modifient pas dans la règle l'architecture générale de l'os qui a conservé sa forme, son profil.

Ceci n'a d'ailleurs rien d'absolu puisque parfois on peut noter par la simple palpation la déformation de l'os, son augmentation de volume comme nous l'avons remarqué dans nos observations n°s XIII et XIV.

Les lésions sont très souvent symétriques.

Dans la forme ostéoporotique, les pièces osseuses atteintes par les métastases prennent un aspect pommelé. Cet aspect est réalisé par une multitude de plages claires, arrondies, siégeant au centre de l'os, mal limitées à leur périphérie, mais tranchant par leur plus grande transparence sur l'opacité normale de l'os. Entre ces taches claires les travées osseuses sont souvent respectées. L'os voisin n'est pas remanié, il n'y a pas de décalcification à distance. On trouve cet aspect avec une particulière netteté au niveau du bassin, des ailes iliaques, des ischions, des branches ilio et ischio-pubienne, du sacrum.

De même, au niveau des côtes, des omoplates, des clavicules.

Au niveau des vertèbres cette forme peut prendre l'aspect ostéoporotique banal caractérisée par de toutes petites géodes vaguement arrondies se juxtaposant sans être séparées par des travées calcifiées.

DECTING de Toulouse a décrit un aspect très particulier qu'il qualifie d'aspect vermoulu.

Cette image correspond, dit-il, à un processus ostéolytique pur comme dans la forme ostéoporotique, il n'existe pas de réaction calcaire ou osseuse appréciable. Mais l'image de destruction au lieu d'avoir l'aspect ostéoporotique banal se caractérise par des images de vermoulures. « On dirait qu'un ver a travaillé l'os ».

Au niveau de l'extrémité supérieure des fémurs, des humérus, les géodes sont souvent moins nombreuses, plus grandes, de forme ovalaire.

Dans la forme condensante, l'aspect radiologique est caractérisé par l'existence de zones de condensation. Leur forme est arrondie et irrégulière. Elles contrastent par leur opacité avec des travées voisines normales ou légèrement décalcifiées.

L'os apparaît flou, les travées osseuses ont disparu ou sont difficilement distinguées.

Cette forme peut réaliser un véritable aspect pagétoïde caractérisé par de petites géodes entourées de travées opaques correspondant à des traînées de calcification. Ça et là, on peut voir de véritables plages calcifiées. Dans un certain nombre de cas la calcification se généralise à tout l'os atteint. Les limites osseuses sont diffuses et floues. On peut voir réalisée l'image ouatée comparable à celle de la maladie de PAGET.

Au niveau des vertèbres on peut observer des condensations massives réalisant ce que l'on a décrit sous le nom de vertèbres ivoires.

C'est dans ces cas que l'on peut observer un épaissement de la corticale osseuse, en particulier au niveau des diaphyses. C'est ainsi que dans le cas de G... (Observation

n° XIII), le tibia droit est considérablement déformé. La cavité médullaire était élargie et la corticale considérablement épaissie.

Mais cette opposition n'est pas toujours absolue, et il existe des cas indiscutables avec ces deux formes associées.

On trouve chez le même malade des lésions ostéoporotiques et des lésions condensantes, réalisant un aspect pagétoïde.

Enfin, signalons que dans certains cas l'examen radiologique ne permet pas de déceler l'existence de métastases osseuses alors que la ponction sternale ou l'examen histologique permet d'affirmer l'existence de ces métastases.

LES MODIFICATIONS HÉMATOLOGIQUES

Les modifications hématologiques des ostéoses cancéreuses diffuses sont connues depuis longtemps. La plupart des observations publiées comportent une formule sanguine. Cependant nous en avons relevé plusieurs dans lesquelles la numération et la formule sanguine n'avaient pas été faites.

De plus même lorsque les examens hématologiques ont été faits, on ne s'est intéressé qu'aux cas dans lesquels il existait une anémie avec myélémie. Les anémies sans myélémie ne sont que signalées.

Ce sont les auteurs allemands et suisses : RECKLINGHAUSEN, PERL, NOEGELI, plus récemment ZADECK et SONNENFELD qui ont attiré l'attention sur les différentes manifestations hématologiques des ostéoses cancéreuses. Ces auteurs classent les ostéoses cancéreuses en deux grandes catégories : les tumeurs secondaires ostéoclastiques et les tumeurs ostéoplastiques. Ils opposent ces deux formes au point de vue anatomique, clinique et hématologique.

Une même lésion atteignant la moelle osseuse ne produit pas toujours les mêmes modifications sanguines, chaque moelle réagit à sa manière.

A tous les types de métastases ostéo-médullaires correspond une anémie secondaire plus ou moins importante due en partie à une cause toxique, en partie à la compression mécanique de la substance médullaire érythropoïétique.

L'apparition des hématies nucléées est inconstante,

mais on les trouve constamment dans la forme ostéoclastique et jamais dans la forme ostéoplastique. La même règle joue pour la myélocytose qui évolue parallèlement à la normoblastose.

Pour ces auteurs : les tumeurs ostéoclastiques sont histologiquement riches en cellules avec myélocytose et de nombreux normoblastes. Leur évolution est rapide, s'accompagnant souvent de symptômes toxiques, de fièvre. L'examen du sang montre l'existence d'anémie avec hyperleucocytose, polynucléose relative et surtout myélocytose. Il existe constamment des hématies nucléées.

Au contraire, dans le cancer ostéoplastique l'examen histologique de la moelle montrerait un tissu pauvre en éléments figurés mais où cependant prédominent les lymphocytes, un tissu de sclérose abondant. La formule sanguine est celle d'une anémie avec leucopénie et lymphocytose relative.

Il n'y a pas d'hématies nucléées.

Ces auteurs notent que la radiographie ne permet guère de différencier les deux types.

ZADECK et SONNENFELD distinguent donc deux catégories de modifications de la formule sanguine : l'anémie avec myélémie, et l'anémie sans myélémie avec leucopénie et lymphocytose relative. Ils rapportent d'ailleurs trois observations d'anémie avec lymphocytose relative.

De l'étude de nos observations personnelles, des nombreuses observations publiées par les auteurs français et étrangers, il ressort que les modifications hématologiques des ostéoses cancéreuses sont plus diverses encore.

Nous avons relevé de nombreux cas avec anémie et myélémie. Mais également un cas s'accompagnant de myélémie sans anémie notable.

D'autres cas très comparables cliniquement et même radiologiquement ont provoqué une anémie sans myélémie avec hyperleucocytose et polynucléose.

Dans certains cas enfin l'anémie tend vers l'anémie aplastique.

Nous signalerons également qu'on a pu observer au

cours de certaines ostéoses cancéreuses l'apparition d'ictère hémolytique aigu. Nous verrons si cet ictère peut être considéré comme directement en rapport avec la carcinomatose osseuse ou s'il est une conséquence du néoplasme primitif.

Enfin, nous exposerons les différents résultats qui peuvent être obtenus par la ponction sternale tant pour l'établissement du myélogramme que pour la recherche de cellules cancéreuses.

ANÉMIE AVEC MYÉLÉMIE

Les cas d'ostéose cancéreuse métastatique avec anémie et myélémie sont très nombreux dans la littérature médicale.

La première observation semble avoir été rapportée par EPSTEIN en 1896 dans son travail sur l'étude du sang dans la carcinose métastatique de la moelle osseuse. FRESE en 1900, HIRSCHFELD en 1901, HOUSTON en 1903, rapportent des observations d'anémie grave pour métastases cancéreuses des os. KURPJUWEIT en 1903 montre que le diagnostic de métastase cancéreuse de la moelle osseuse peut être fait par l'examen de la formule sanguine.

WOLFER, ROKTY, LUZZATO en 1908 rapportent des observations analogues. PARMENTIER et CHABROL rapportent la première observation française.

En 1908, Prosper-E. WEIL et CLERC décrivent chez l'adulte un syndrome caractérisé pour une splénomégalie chronique avec anémie et réaction myéloïde du sang. Ce syndrome avait déjà été décrit chez l'enfant par VOX JASKOU et LUZET chez l'enfant. A l'autopsie d'un de leurs malades, il existait des noyaux néoplasiques nettement circonscrits dans la moelle osseuse. A la lumière des nombreux faits observés depuis cette époque, on peut préciser qu'il s'agissait d'une véritable ostéose cancéreuse ayant déterminé une anémie avec myélémie et splénomégalie.

MARCORELLES, dans sa thèse en 1910, Anémie et cancer de l'estomac, décrit cette forme d'anémie avec myélémie chez un malade présentant des métastases osseuses.

J. RIEUX, en 1920, dans un article Anémie et cancer,

signale également la formule particulière de ces anémies avec myélémie lorsqu'il existe des métastases osseuses.

Toutes ces observations ont été réunies dans la thèse très intéressante de BEN-RAIS élève du Professeur ROQUE de Lyon, en 1926. Il rapportait une très belle observation personnelle.

Depuis 1926, nous avons relevé les observations de CARNOT, H. BERNARD, R. BOULIN, L.-Justin BESANZON, UHTY et PETRESCO, de DUCUING, C. MILETSKY et P. MARQUÈS, de H. BÉNARD, publiées dans la thèse de J.-B. FLEYS, de J. CAROLI et H. LAVERGNE.

Nous rapportons deux cas personnels que nous avons observés dans les services de M. AUBERTIN et de M. LOEDERICH.

Les hématies :

Le nombre des hématies est très différent suivant les observations. Il oscille le plus souvent entre deux et trois millions.

Il peut être plus élevé. C'est une hypoglobulie modérée. Il était de 3.330.000 dans notre observation I.

Il peut être beaucoup plus bas : 1.155.000 dans le cas de R.-S. MACH et F. KLAGES et même 681.000 dans un cas de FRESE.

Leur forme et leur taille peuvent être tout à fait normales. C'est ainsi que dans notre observation de B..., N° 1 sur la première lame, les globules rouges étaient tout à fait normaux ; au cours de l'évolution on vit apparaître des déformations des hématies.

Le plus souvent les hématies sont anormales. Il existe en règle de la poïkilocytose, de l'anisocytose. Il s'agit plus fréquemment de microcytose que de macrocytose.

La polychromatophilie est fréquente.

On peut constater la présence de corpuscules de Jolly, de figures d'irritation nucléaire (noyaux en feuilles de trèfle (MACH et KLAGES).

Mais le fait important particulier à cette anémie c'est

la présence d'hématies nucléées. On peut dans toute anémie découvrir quelques globules rouges nucléés, mais ils sont toujours très peu nombreux. Dans ces anémies avec myélémie leur nombre est toujours important, parfois très élevé. Leur chiffre peut être calculé par mm^3 ou par rapport aux leucocytes.

Dans nos cas personnels il y avait pour 100 leucocytes, 45 hématies nucléées dans l'observation n° II et 16 hématies nucléées dans l'observation n° I ou bien, calculés par mm^3 , 8640 et 1484.

Ces chiffres peuvent être beaucoup plus élevés puisque dans l'observation de MACH et KLAGES leur nombre a pu atteindre 150 pour 100 leucocytes, ou 48370 par mm^3 . Dans celle de WOLFER ils atteignaient 45.800 par mm^3 , 52.000 dans celle de PINEY.

Quelles sont ces hématies nucléées ?

Un certain nombre d'auteurs ne précisent pas la variété des hématies nucléées et se contentent de mentionner soit : présence d'hématies nucléées, soit simplement le chiffre des globules rouges à noyaux.

Mais d'autres auteurs précisent le chiffre des normoblastes et celui des mégalo-blastes.

Dans l'observation de LAUNOIS : normoblastes 40 %, mégalo-blastes 4 % ; dans celle de KURPJEWIT, 10 normoblastes, 1 mégalo-blaste ; Otto FRESE : présence de mégalo-blastes ; HIRSCHFELD : normoblastes et mégalo-blastes. Dans l'observation de HOLSTON, 29 mégalo-blastes et 16 normoblastes pour 5.000 leucocytes. Dans sa deuxième observation, 27 normoblastes et 13 mégalo-blastes pour 500 leucocytes.

Dans l'observation de CARNOT et H. BÉNARD : 19 normoblastes asidophiles, 2 normoblastes polychromatophiles, 2 mégalo-blastes acidophiles, 3 mégalo-blastes polychromatophiles, 1 hématie primordiale à protoplasme basophile. Dans l'observation de DUCLING : hématies nucléées, 25,25 pour 100 leucocytes (nombreux mégalo-blastes, la

plupart acidophiles, à noyau rond souvent excentrique ou en feuille de trèfle, rares érythroblastes en karyokynose).

De même FLEYS, MACH et KLAGES ont trouvé des normoblastes et des mégalo blastes.

NOEGELI dit que les $\frac{3}{4}$ des globules rouges nucléés sont des normoblastes.

Tous ces auteurs ont donc trouvé en proportion variable des normoblastes et des mégalo blastes. Le chiffre des mégalo blastes étant dans la grande majorité des cas inférieur à celui des normoblastes.

Mais on peut se demander s'il s'agissait bien de mégalo blastes si on accepte comme définition du mégalo blastes celle de NOEGELI et de FERRATA qui est admise actuellement par un grand nombre d'hématologistes. Cet élément très particulier serait spécifique de l'anémie pernicieuse.

Pour ces auteurs, le mégalo blastes doit être distingué de l'érythroblast normoblastique. Morphologiquement cette distinction est possible.

A égalité d'âge, le mégalo blastes est beaucoup plus grand et atteint des grosseurs que jamais l'érythroblast normal ne présente. Les gigantoblastes ne sont cependant pas la règle et certaines hématies primordiales sont de tailles moyennes.

Dans les formes jeunes de mégalo blastes à protoplasme basophile, la distinction se fait par le noyau. Il est très grand, souvent excentré, arrondi, mais souvent aussi ovalaire. Sa chromatine surtout n'est pas fissurée en blocs denses mais finement dessinée en traits légers, contournés et interrompus avec par instants des renflements plus volumineux et arrondis donnant l'impression de perles incluses dans le noyau, bien visibles si l'on fait varier légèrement la mise au point du micro. Quoique moins foncé que le noyau d'un érythroblast ordinaire, le noyau du mégalo blastes est bien séparé du protoplasme par un mince cercle chromatinien.

En évoluant, le mégalo blastes perd ses caractères nucléaires ; la chromatine se condense, les perles se font plus nombreuses, le noyau se déforme, devient petit,

très petit relativement à l'étendue du protoplasme, prend des aspects réniformes ou même bilobés et ne tarde pas à se fragmenter. Il n'est pas rare alors de voir à côté du noyau en caryokinèse de petits fragments nucléaires distincts de la masse principale.

C'est dans les formes plus mures que l'étendue du protoplasme devient intéressante pour reconnaître ce mégalo-blaste, par suite de sa surcharge hémoglobinique et de l'hyperchromie il prend une coloration verte puis violette intense et enfin rose vif. Il est très étendu, il est plus clair en fonction du noyau.

Si l'on accepte cette description des mégalo-blastes, il n'y avait dans nos deux cas personnels aucun mégalo-blaste. Toutes les hématies nucléées étaient représentées par des normoblastes qui avaient presque tous la même taille voisine de celle du globule rouge normal.

L'hémoglobine : son chiffre est abaissé : 30 %, 40 % et même 15 % dans le cas de WOLFER.

La valeur globulaire : elle peut être élevée : 1,4 dans un cas de KURPJUWEIT, 1,42 dans le cas de MACH et KLAGES, 1,13 dans le cas de DUCUING, 1,38 dans notre observation n° I.

Mais elle peut aussi être abaissée : 0,50 dans le cas de WOLFER, 0,82 dans le cas de FLEYS, 0,86 dans notre observation personnelle n° II.

Elle peut enfin être égale à l'unité, comme dans un cas de HIRSCHFELD.

La leucocytose :

Il existe le plus souvent une hyperleucocytose modérée : 15.000 leucocytes dans un cas de HIRSCHFELD, 19.700 dans un cas de KURPJUWEIT, 14.000 dans le cas de LAUNOIS, 19.000 dans le cas de CARNOT.

Mais on peut observer des chiffres plus élevés : 23.400 dans le cas de DUCUING, 32.250 dans le cas de MACH et KLAGES.

Enfin, dans quelques cas, le chiffre des leucocytes est abaissé : 3.500 dans le cas de PARMENTIER et CHABROL.

Ces chiffres peuvent d'ailleurs varier au cours de l'évolution. Dans notre observation n° II, le chiffre des leucocytes est passé de 9.400 à 19.200, alors que le chiffre des globules rouges avait peu varié pendant cette même période.

Par contre, dans notre observation n° I le nombre des leucocytes a baissé de 9.900 à 5.400 pour remonter un peu à 6.600.

Les polynucléaires sont quelquefois abaissés : 30 à 34 % dans le cas de MACH et KLAGES, 36 % dans notre observation n° II. Plus souvent leur chiffre est sensiblement normal, 57 % dans le cas de BÉNARD, 72 % dans le cas de CAROLI et LAVERGNE, ou très légèrement abaissé variant de 45 à 58 % dans notre observation n° I.

Il peut exister une légère éosinophilie 4,5 % dans le cas de CAROLI et LAVERGNE.

Mais le fait de beaucoup le plus important est la présence de myélocytes. Leur chiffre varie dans la règle entre 5 et 15 %. Il a atteint jusqu'à 33 % dans le cas de MACH et KLAGES.

Dans nos deux observations personnelles il varie de 5 à 9 % dans le cas N... n° II et de 6 à 7,5 dans le cas B..., n° I.

Ce sont en général des myélocytes neutrophiles ; on peut observer quelques métamyélocytes et des promyélocytes neutrophiles.

Ce qui est remarquable et particulier à cette forme d'anémie, c'est que le chiffre des myélocytes est proportionnellement moins élevé que celui des hématies nucléées.

Dans le cas de MACH et KLAGES, 150 % d'hématies nucléées et 31 % de myélocytes.

Dans notre cas de B..., obs. n° I, il existait 16 % d'hématies nucléées et 4 % de myélocytes.

Dans quelques cas on a signalé la présence de myélo-

blastés (NOEGELI), de grands lymphocytes et de plasmocytes.

Quant aux éléments blancs non granuleux leur formule ne semble pas présenter un gros intérêt. Les lymphocytes peuvent être un peu augmentés comme dans notre cas de M..., obs. n° II. Il existait 28 % de lymphocytes ; dans le cas de DUCUING, 31,5 %. Le plus souvent leur chiffre varie entre 2 et 10 %. Le nombre des moyens mononucléaires peut être de 10 à 40 %. Celui des grands mononucléaires de 2 à 8 %.

Il est d'ailleurs très difficile de comparer les chiffres des différents auteurs pour le pourcentage des éléments non granuleux car ils n'adoptent pas tous la même terminologie.

Les hématoblastés ont été très inconstamment comptés dans les différentes observations. MACH et KLAGES ont trouvé le chiffre de 59.370.

Dans notre observation B..., n° I, il était de 200.000. DUCUING signale plaquettes assez nombreuses.

Dans un certain nombre de cas ont été constatées des hémorragies, ecchymoses, épistaxis (HOUSTON), FLEYS. FRESE déjà signalait des hémorragies gingivales, rétiennes.

Dans notre observation n° II la malade avait présenté plusieurs épistaxis, des ecchymoses.

Le temps de coagulation est normal en règle (8 à 9 minutes dans le cas de DUCUING).

Dans notre cas : M..., 15 minutes.

B..., 11 minutes.

Dans le cas de MACH et KLAGES : 6 minutes.

La rétraction du caillot était normale dans notre cas B... n° I. Elle était très forte avec légère coagulation plasmatique dans le cas de DUCUING.

Dans le cas de BÉNARD le temps de saignement était un peu prolongé : 11 minutes ; dans le cas de MACH, 11 minutes ; dans notre cas M..., 3 minutes ; dans notre cas B... 3 minutes ; dans le cas de DUCUING, 3 minutes.

Le signe du lacet s'est toujours montré négatif lorsqu'il a été recherché (MACH et KLACES).

Il était également négatif dans notre cas M., n° XIV, dans lequel cependant il existait des épistaxis et des ecchymoses aux points de piqûres.

C'est dans ces formes d'anémie avec myélémie que l'on peut constater l'existence d'une transformation myéloïde de la rate et du foie.

Dans de nombreuses observations on signale la présence d'une grosse rate (LAUNOIS, BEN RAÏS, DUCUING, FLEYS, CAROLI et LAVERGNE). Dans nos deux observations la rate était augmentée de volume.

Nous verrons à l'anatomie pathologique que cette augmentation de volume n'est pas due dans la règle à l'existence de métastases spléniques. Il en est de même du foie qui peut être augmenté de volume sans métastases cancéreuses.

Cette forme si particulière de l'ostéose cancéreuse est ainsi caractérisée par une anémie avec myélémie, avec surtout une érythroblastose importante. Enfin, très souvent, une hépatosplénomégalie.

Il n'est pas exceptionnel de noter l'existence de quelques hémorragies et d'une prolongation légère du temps de saignement.

ANÉMIE SANS MYÉLÉMIE

Dans des cas exceptionnels, l'ostéose cancéreuse diffuse peut provoquer l'apparition dans le sang d'hématies nucléées et de myélocytes sans qu'il existe une anémie notable.

ROHR et HEGGLIN en ont rapporté une observation (Obs. XII). Il s'agissait d'un homme atteint de cancer du poulmon. Les radiographies révélèrent la généralisation osseuse.

Le chiffre des hématies était de 4.400.000.

L'hémoglobine de 84 % ; la valeur globulaire 0,95.

La leucocytose de 8.500 avec 71,5 % de polynucléaires neutrophiles. Il existait 4,5 % de promyélocytes et myélocytes et quelques normoblastes.

Cette myélémie était évidemment discrète, mais elle nous semble très intéressante en raison de l'absence d'anémie.

Dans ce cas, l'examen histologique de la rate montra sa transformation myéloïde.

ANÉMIE SANS MYÉLÉMIE

Dans un certain nombre de cas les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires s'accompagnent d'une anémie sans myélémie, prenant la forme d'une anémie secondaire assez banale.

RECKLINGHAUSEN puis ZADECK et SONNENFELD ont bien décrit cette forme qu'ils opposaient à l'ostéose cancéreuse avec anémie et myélémie.

Pour ZADECK et SONNENFELD, c'est une hypoglobulie avec leucopénie et lymphocytose relative. Ils apportent trois observations dans lesquelles ce syndrome hémato-logique a été observé.

Les autres observations que nous avons pu relever, nos observations personnelles ne confirment pas toujours cette description. Le fait qui nous semble important c'est qu'il existe de nombreux cas d'ostéose cancéreuse diffuse qui se traduisent par une anémie sans myélémie.

Nous avons trouvé douze observations (JAMES THOMPSON et VIOLET, M. KEILLER, A. WALKER ; trois observations de ZADECK et SONNENFELD, de M. GARNIER et J. CATHALA, CHARBONNEL et MASSÉ, E. BÉNARD, TRÉMOLIÈRES et MALLET, FABRE, PONS et GARIPUY). Nous en rapportons deux observations personnelles observées dans les services de M. LÉCHELLE et de M. LOEDERICH.

Les hématies : leur chiffre varie entre 1.900.000 (observation de FABRE, PONS et GARIPUY) et 3.625.000 (observation GARNIER et CATHALA).

Dans la majorité des observations il existait de l'anisocytose, de la poïkilocytose, de la polychromatophilie.

Le taux de l'hémoglobine est diminué : 50 % dans le cas de THOMPSON, 40 % dans un examen de FABRE, PONS et GARIPUY.

La valeur globulaire peut être voisine de l'unité. 1,06 dans le cas de FABRE, PONS et GARIPUY. Mais elle peut être au-dessous de l'unité (0,7 cas de THOMPSON, 0,71 dans un cas de ZADEK et SONNENFELD). Nous l'avons trouvé nettement au-dessus de l'unité 1,17 et même 1,39 dans notre observation n° XIII.

La leucocytose : ZADECK et SONNENFELD signalent la leucopénie, 5.400 dans un cas, 3.200 dans un autre, 4.000 dans le cas de FABRE, PONS et GARIPUY. Par contre, le chiffre des leucocytes était normal dans les cas de WOLKER (7.200), THOMPSON (8.840).

Dans notre observation personnelle n° XIII, il a varié entre 4.500 et 6.900. Dans la seconde il était de 7.400.

La formule leucocytaire pour ZADECK et SONNENFELD est caractérisée par une lymphocytose relative. Dans leurs observations il existait 53,50 et 40 % de lymphocytes.

Nous n'avons pas retrouvé cette lymphocytose dans les autres observations. Certains auteurs écrivent : formule normale sans préciser. Dans la majorité des cas il existait une polynucléose de 70 % environ, comme notre observation de G... Dans celle de FABRE elle était de 60 %.

On ne trouve pas en général d'éléments blancs anormaux. Cependant on peut trouver quelques myélocytes, 5 % dans le cas de FABRE, PONS et GARIPUY. 1 % dans un examen de sang de notre cas G. (Observation XIII).

Le chiffre des plaquettes sanguines n'est pas noté dans la majorité des observations : FABRE note plaquettes nombreuses ; dans notre cas G... il était de 250.000.

Dans aucun cas nous n'avons trouvé d'hémorragie.

Le temps de saignement, lorsqu'il a été recherché, était normal (FABRE, observation personnelle n° XIII).

Le temps de coagulation a été trouvé normal.

La rétraction du caillot était normale dans notre observation XIII.

Comment peut-on caractériser cette anémie ?

Pour ZADECK et SONNENFELD c'est une anémie avec leucopénie et lymphocytose relative. Le chiffre des leucocytes est en général bas, mais la lymphocytose est très inconstante et la formule leucocytaire est le plus souvent normale.

La valeur globulaire n'est pas toujours la même puisqu'elle peut être normale, mais elle peut être au-dessus ou au-dessous de l'unité.

Il existe de l'anisocytose, de la poikilocytose, de la polychromotophilie.

Dans aucun de ces cas la rate n'est augmentée de volume, le foie n'est pas gros.

ICTÈRE HÉMOLYTIQUE ET MÉTASTASES CANCÉREUSES OSTÉO-MÉDULLAIRES

La mesure de la résistance globulaire n'a été faite que rarement. Un certain nombre d'auteurs l'ont cependant étudiée et ont même publié des cas d'ictère hémolytique secondaire à ces métastases cancéreuses ostéo-médullaires.

Un auteur américain, Theo R. WOUGH, dans un article « Anémie hémolytique dans les carcinomatoses de la moelle osseuse » rapporte un certain nombre d'observations dans lesquelles la résistance globulaire était diminuée.

Dans d'autres cas, la rate et le foie étaient le siège d'une hémosidérose importante. Mais dans aucun cas il n'a trouvé en abondance de pigment dans les foyers cancéreux, ni aucun signe certain de phagocytose des globules rouges par les cellules cancéreuses.

PARMENTIER et CHABROL avaient déjà signalé la surcharge pigmentaire de la rate et du foie.

Récemment CAROLI et LAVERGNE ont rapporté un cas d'ictère hémolytique aigu par carcinomatose de la moelle osseuse, secondaire à un cancer de l'estomac (Observation n° XXV).

La résistance globulaire s'est montrée nettement diminuée. H_1 0,62, H_2 0,50, H_3 0,30. A l'autopsie il existait des signes d'hémolyse : une très grande quantité de pigments ferrugineux dans la rate, très peu dans le foie, le rein et la moelle osseuse. Ces auteurs pensent que l'ictère hémolytique est bien en rapport avec la carcinomatose secondaire des os.

Dans un cas de FLEISCHNER (Obs. XXVI) également il existait un ictère hémolytique avec diminution de la résis-

tance globulaire : H_1 0,52, H_2 0,30. Il s'agissait d'un néoplasme de l'estomac.

Dans le cas de FLEYS la résistance globulaire était diminuée : H_1 0,5, H_2 0,42, H_3 0,24. Il s'agissait d'un néoplasme de l'estomac.

Quelle conclusion peut-on tirer de ces faits ?

La résistance globulaire peut être diminuée au cours des ostéoses cancéreuses diffuses. Cette diminution est toujours modérée.

La courbe d'hémolyse la plus longue est celle de CAROLI et LAVERGNE : 0,62 à 0,30.

On peut voir survenir un ictère hémolytique : le fait semble assez rare. Il est signalé dans très peu d'observations.

Histologiquement on peut constater la présence de grande quantité de pigments ferrugineux dans la rate, surtout, mais également dans le foie, les ganglions, plus rarement et en quantité toujours minime dans la moelle osseuse.

Doit-on, comme certains auteurs l'ont fait, conclure que l'ictère hémolytique, l'hémosidérose, sont directement en rapport avec la présence de métastases ostéomédullaires. Nous ne le pensons pas. CAROLI et LAVERGNE pensent que dans leur cas la dyshémotopoïèse semble avoir créé des hématies fragiles, cause essentielle du processus hémolytique, puisqu'ils n'ont pas pu mettre en évidence d'isolysines dans le sérum.

Leur observation cadre, disent-ils, avec la théorie qui voit dans une lésion fonctionnelle ou anatomique de la moelle osseuse l'origine de la diminution de résistance des hématies aux solutions hypotoniques.

Nous ne pensons pas qu'on puisse avec certitude tirer de telles conclusions.

En effet, l'ictère est rare au cours des ostéoses cancéreuses et l'on ne comprend pas ce caractère exceptionnel si l'ictère hémolytique est en rapport avec les lésions médullaires et la formation d'hématies anormalement fragiles. Enfin, on peut voir survenir des ictères hémoly-

tiques avec grosse diminution de la résistance globulaire au cours des cancers et en particulier des cancers de l'estomac sans qu'il soit possible de déceler aucune métastase ostéo-médullaire (ROQUE, CHALIER et NOVÉ, JOSSERAND, LOEPER et DE SÈZE). Or, dans la majorité des cas d'ostéose cancéreuse avec ictère hémolytique, il s'agissait de cancer primitif de l'estomac.

LA PONCTION MÉDULLAIRE

La ponction sternale de Arinkin a rendu très facile la biopsie médullaire. De nombreux auteurs ont pratiqué des ponctions sternales chez des malades présentant des métastases ostéo-médullaires diffuses. Nous citerons QUENSEL, de Stockholm, en 1928, K. ROHR et HEGGLIN à la Clinique du Professeur NOEGELI, de Zurich 1935, HENNING, en 1935, puis FLEISCHNER, de Munich, en 1936. En France, MALLARMÉ, dans sa thèse de 1937, en rapporte quelques cas. MALLET et LEFÈVRE ont publié en juillet 1937 un article sur ce sujet dans les *Bulletins et Mémoires de la Société de Radiologie Médicale de France*. CAROLI et LAVERGNE, dans une observation d'ostéose cancéreuse, ont rapporté à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, en juillet 1937, les résultats d'une ponction sternale.

Nous-même avons pratiqué chez nos malades des ponctions sternales.

Le lieu de la ponction :

Le sternum est l'os le plus favorable à la ponction médullaire. Tous les auteurs que nous venons de citer ont pratiqué des ponctions sternales.

Dans un de nos cas (n° XIII) nous avons tenté les ponctions médullaires au niveau des côtes, de la clavicule.

La technique est la même que pour la ponction du sternum. Nous n'insisterons pas sur cette technique, remarquablement décrite dans la thèse de MALLARMÉ. Le liquide retiré sera étalé sur une lame et coloré par les méthodes

habituelles de coloration du sang. ROHR et HEGGLIN conseillent la coloration courante May Grunwall, Giemsa, en laissant le Giemsa 20 minutes au lieu de 10 minutes.

Cette ponction médullaire n'est pas toujours facile. Il est des cas où elle est absolument impossible en raison de la très grande dureté de l'os.

ROHR, HENNING l'ont signalé. ROHR dit que ce fait est surtout fréquent dans les zones ostéoplastiques. La moelle est d'une dureté extrême. Dans un de nos cas (Obs. XIII) il a été absolument impossible de retirer la moindre parcelle de moelle osseuse. Nous avons ponctionné successivement le sternum en plusieurs points, les côtes, la clavicule, nous avons toujours échoué dans nos tentatives: L'anatomie pathologique rend compte de cet échec, puisqu'à la coupe des différents fragments osseux prélevés, la cavité médullaire est apparue complètement envahie par un tissu de sclérose.

Quels sont les renseignements que peut donner la ponction médullaire ?

L'étude du myélogramme peut nous montrer des modifications *de la formule médullaire*.

Les résultats sont extrêmement variables. Il n'existe pas de parallélisme absolu entre le myélogramme et l'hémo-gramme. Certes, il existe des cas dans lesquels le parallélisme existe : par exemple des cas de carcinomatose médullaire se traduisant par une anémie avec myélénie et dans lesquels le myélogramme révèle une hyperactivité de la moelle osseuse avec une proportion plus grande d'hématies nucléées : normoblastes, macroblastes. ROHR en a rapporté plusieurs observations. FLEISCHMANN également.

Les nombreux auteurs étrangers ayant étudié le myélogramme normal donnent des chiffres assez différents. La nomenclature des éléments nucléées est également variable suivant les auteurs. Nous adopterons comme type de myélogramme normal celui que donne MALLARMÉ dans sa thèse :

Sur 100 éléments nucléés, voici le pourcentage des différents éléments :

Polynucléaires neutrophiles	32,2
- Polynucléaires éosinophiles	2
Polynucléaires basophiles	0,04
Métamyélocytes neutrophiles	12
Métamyélocytes éosinophiles	0,5
Métamyélocytes basophiles	0
Myélocytes neutrophiles	17,5
Myélocytes éosinophiles	0
Promyélocytes	1,5
Leucoblastes	2,5
Proérythroblastes	
Erythroblastes basophile	6
Erythroblastes polychromatophiles ..	
Erythroblastes orthochromatophiles ..	10
Mégalo-blaste et promyéloblaste	0
Lymphocytes et moyens mononucléaires	9,5
Monocytes et cellules réticulo-endothéliales	2,5
Plasmocytes et cellules d'irritation ..	0,9
Mégacaryocytes	0,06

Le rapport $\frac{\text{éléments granulocytiques}}{\text{éléments érythroblastiques}} = 4,4.$

Dans notre observation personnelle M. B... (Observation I) il existait une anémie modérée avec myélénie :

Hémoglobine : 75 %.

Hématies : 3.300.000.

Valeur globulaire : 1,13.

Hématies nucléées (normoblastes), 10 pour 100 leucocytes.

Leucocytes : 9.000.

Polynucléaires neutrophiles 48 %

Polynucléaires éosinophiles	2 %
Lymphocytes	1 %
Grands lymphocytes	6 %
Moyens mononucléaires	31 %
Grands mononucléaires	4 %
Myélocytes	6 %
Métamyélocytes	1 %
Cellule jeune	1 %

Les résultats de la ponction sternale furent les suivants :

Polynucléaires neutrophiles	16 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Promyélocytes	3 %
Myélocytes neutrophiles	7 %
Myélocytes éosinophiles	1 %
Métamyélocytes neutrophiles	4 %
Cellules nucléées	2 %
Monocytes	2 %
Lymphocytes	4 %
Proérythroblastes	17 %
Erythromblastes	43 %

$$\text{Rapport : } \frac{\text{éléments granulocytiques}}{\text{éléments érythrocytiques}} = 0,66.$$

Donc il existait une grosse activité médullaire avec poussée érythroblastique et forte diminution du rapport érythrocytes
granylocytes

Dans le cas de CAROLI et LAVERGNE (observation XXV) de carcinomatose de la moelle osseuse secondaire à un cancer de l'estomac, la formule sanguine était la suivante :

Hémoglobine : 30 %.

Hématies : 1.180.000 avec microcytose et polychromatophilie.

11,7 à 16 % d'hématies nucléées.

12.000 leucocytes et la formule suivante :

Polynucléaires neutrophiles	72 %
Polynucléaires éosinophiles	4,5 %
Polynucléaires neutrophiles	1 %
Moyens mononucléaires	7,6 %
Monocytes	4,5 %
Métamyélocytes	5,7 %
Myélocytes neutrophiles	4,7 %

Le myélogramme donna les résultats suivants :

Polynucléaires neutrophiles	14,5 %
Métamyélocytes neutrophiles	5 %
Myélocytes neutrophiles	6,5 %
Myélocytes éosinophiles	1 %
Promyélocytes	2 %
Cellules souches	1 %
Proérythroblastes	18,5 %
Erythroblastes	45 %
Monocytes et cellules histiocytaïres .	2 %
Lymphocytes	4,5 %

$$\text{Le rapport } \frac{\text{granulocytes}}{\text{érythrocytes}} = 0,4.$$

Il existe donc une grande activité de la moelle osseuse avec grosse poussée érythroblastique.

Diminution considérable du rapport normal :

$$\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythrocytes}}$$

Les résultats de ce myélogramme concordent parfaitement avec la formule sanguine qui est celle d'une anémie avec myélémie.

ROHR et HEGGLIN ont pratiqué de nombreuses ponctions médullaires chez des malades atteints de carcinomatosse osseuse. Ils ont obtenu des résultats très divers.

Dans un cas de carcinomatosse osseuse avec hépatosplénomégalie secondaire à un cancer gastrique la formule sanguine était la suivante¹ :

Hématies : 3.300.000.

Leucocytes : 16.400 dont 79 % de polynucléaires neutrophiles.

Il existait des myélocytes et des normoblastes.

La ponction sternale donna les résultats suivants :

Normoblastes	5
Myéloblastes	1 %
Promyélocytes	4 %
Promyélocytes	1 %
Myélocytes	1 %
Polynucléaires neutrophiles	82 %
Polynucléaires éosinophiles	1 %
Monocytes	1 %
Lymphocytes	9 %

Le rapport $\frac{\text{granulocytes}}{\text{érythrocytes}} = 18$ est anormalement élevé.

C'est celui d'une polynucléose infectieuse. Il n'existe donc pas dans la moelle de signe de la myélémie.

Ces faits font penser à ROHR que la source essentielle des normoblastes et des myélocytes est extra-médullaire et est plutôt représentée par la rate, le foie et les ganglions ou par d'autres organes, siège de foyers d'hématopoïèse anormale.

En réalité, si le foie, la rate, peuvent être le siège de foyers d'hématopoïèse anormale, il nous semble que l'anatomie pathologique de la moelle osseuse rend parfaitement compte de cette absence de parallélisme entre le myélogramme et l'hémogramme.² En effet, dans les cas

où la moelle osseuse présente des foyers de réviviscence foétale, ces foyers sont toujours limités et à côté de la moelle rouge on trouve de la moelle jaune ; il est impossibles d'affirmer par une ou même plusieurs ponctions sternales, qu'il n'existe aucun point de la moelle qui ne soit le siège d'une réviviscence foétale.

En effet, la coupe des os montre au milieu d'une moelle jaune des zones rougeâtres en foyers et l'on conçoit que parfois on pourra ponctionner une de ces zones plutôt qu'une zone de moelle jaune, mais que dans d'autres cas, on ponctionnera dans la moelle jaune.

Recherche des cellules cancéreuses dans la moelle sternale

Un certain nombre d'auteurs étrangers ont recherché et trouvé des cellules cancéreuses sur les frottis de moelle osseuse retirée par ponction sternale.

Il était logique de penser que la ponction médullaire permettrait de trouver dans la moelle des cellules cancéreuses lorsqu'anatomiquement on a constaté la diffusion extrême des métastases.

BOIST pense qu'il n'y a pas de signes caractéristiques permettant de différencier les cellules cancéreuses des éléments de la moelle osseuse. Par contre, QUENSEL et ZADEK de Stockholm en 1928 ont pu reconnaître des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse. Ils donnent comme caractéristique les modifications des nucléoles, leur très grande taille, leur polymorphisme.

REICH en 1935 a trouvé des cellules tumorales dans la moelle sternale d'un malade présentant un cancer de la prostate avec métastases médullaires.

HENNING en 1935 a fait des constatations analogues.

En mai 1935, VON D'K. ROHR et OBEZARRT, puis D'K. ROHR et HEGGLIN de la Clinique du Professeur NOEGELI de Zurich ont publié plusieurs observations d'ostéose cancéreuse avec ponction sternale. Dans un certain nombre de cas, ils ont mis en évidence l'existence de cellules cancéreuses.

Dans un article des *Helvetica Medica Acta* du 6 mai 1935, ROHR et OBEZARRT écrivent « Dans les métastases osseuses, on peut retrouver en pleine moelle un complexe de cellules anormales qui correspondent à de petites métastases : cellules géantes à noyaux de forme bizarre et à nucléoles remarquablement grandes et bien caractéristiques ».

En mai 1936, dans un article du *Deut. Arch. für Klinische Medicine*, ROHR et HEGGLIN rapportent douze cas de carcinomatose osseuse secondaire : Dans dix cas, la ponction sternale a montré la présence de cellules tumorales ; dans deux cas, il a été impossible de trouver des cellules cancéreuses et cependant l'autopsie révéla dans ces deux cas l'existence de métastases sternales.

Ces auteurs décrivent deux formes de cellules cancéreuses dans la moelle sternale :

Il peut s'agir de grosses cellules et elles s'observeraient surtout dans les carcinomes de la prostate et de l'estomac, ou de petites cellules qui s'observeraient surtout dans les cancers bronchiques.

Il est impossible dans la majorité des cas de reconnaître le siège du cancer primitif par l'examen de ces cellules tumorales. Ces cellules peuvent représenter presque la totalité des éléments de la ponction sternale lorsqu'il existe une véritable aplasie médullaire, ou bien ces cellules cancéreuses se trouvent au milieu des éléments normaux de la moelle.

ROHR et HEGGLIN rapportent un cas de carcinomatose osseuse avec hépatosplénomégalie, anémie avec myélémie. La ponction sternale révéla un mylogramme avec 82 % de polynucléaires, très peu d'éléments rouges nucléés. Au milieu des éléments normaux de la moelle, il existait des cellules tumorales isolées ou groupées en amas de taille très variable avec des noyaux de 30 à 15 μ , des nucléoles de 4,5 μ . Il y avait 3 à 4 nucléoles par cellule. Le protoplasme était bleu pâle avec des granulations oxyphiles. Les grosses cellules se présentent sous forme de

cellules de taille nettement anormale, d'un grand polymorphisme, à structure nucléaire finement rétractée et les nucléoles ont un aspect bleuté assez particuliers. Elles sont d'une taille nettement supérieure à tous les autres éléments de la moelle à l'exception des mégacaryocytes ; leur noyau a une taille de 12 à 9 μ . On constate en général peu de mitoses.

Le diagnostic peut également être difficile avec les mégacaryoblastes. Ils ont un moyen à structure plus ferme, un protoplasma finement granuleux. Il faudra également distinguer les cellules cancéreuses de certaines cellules inflammatoires géantes, de cellules de Sternberg des plasmocytes des myélomes.

Les petites cellules ne peuvent être reconnues et différenciées des cellules réticulées de la moelle que par leur groupement. Elles se présentent sous forme de boyaux cellulaires colorés en bleu intense pouvant atteindre jusqu'à cinquante cellules. Les noyaux sont très près les uns des autres. Ces cellules sont très polymorphes.

Le diagnostic est particulièrement difficile avec les cellules lymphoïdes du tissu réticulaire qui peuvent également se disposer en boyaux. Ces cellules lymphoïdes sont cependant moins nombreuses.

A cette occasion, ROHR distingue trois types de cellules cancéreuses : phagocytaire, lymphoïde et plasmocytes.

FLEISCHNER en décembre 1936 a rapporté un certain nombre de cas de métastases cancéreuses ostéo-médullaires dans lesquels la ponction sternale a permis de découvrir des cellules cancéreuses. Il les décrit comme des cellules de très grande taille 12 à 31 μ , avec de nombreuses vacuoles. Peu de granulations, des noyaux ronds de 9 à 16 μ , cellules géantes, dit-il, à plusieurs noyaux avec tendance à la division, mitoses anormales, véritable anarchie cellulaire. Il rapporte des cas dans lesquels il a pu comparer les cellules de la tumeur primitive aux cellules médullaires présumées cancéreuses ; ces cellules étaient tout à fait identiques.

La ponction sternale lui a permis de trouver des cellules cancéreuses dans un cas de carcinome de la prostate, dans un squirrhe du sein. Il affirme même que dans certains cas la ponction sternale en révélant la présence de cellules cancéreuses a pu permettre de trouver l'étiologie d'une anémie grave alors que les signes radiologiques étaient absents.

Il rapporte le cas d'une femme de 45 ans présentant une tuméfaction sternale depuis trois ans. Le diagnostic posé primitivement, était celui de granulome tuberculeux. L'examen du sang n'avait rien révélé d'anormal. La ponction sternale faite en dehors de la tumeur révéla la présence de cellules néoplasiques. La biopsie permit de préciser qu'il s'agissait d'un hypernéphrome avec métastases ostéo-médullaires.

MALLARMÉ dans sa thèse rapporte deux cas de myélogramme dans des tumeurs ostéo-médullaires. Un cas de sarcomes du rein avec métastases osseuses dans lequel la ponction sternale a montré une aplasie médullaire avec prolifération d'une cellule atypique monstrueuse.

Un cas de tumeur de la moelle dont le diagnostic n'a pas pu être tranché entre : tumeur métastatique, myélome ou sarcome. La ponction sternale avait révélé une aplasie médullaire avec prolifération de cellules atypiques variées de trois types : cellules myéloblastiques, cellules endothéliiformes et cellules petites à grosses vacuoles.

Dans ses conclusions, MALLARMÉ écrit : dans les cas de tumeurs de la moelle la ponction peut reconnaître la prolifération systématisée lorsqu'elle atteint le sternum. Ainsi peut-on faire mais inconstamment le diagnostic de myélome (plasmocytome diffus) de réticulose ou réticulosarcome ou de cancer métastatique. Mais l'interprétation des cellules cancéreuses est cependant des plus délicates.

FLEISCHNER fait également remarquer que lorsque la ponction médullaire ne ramène aucune parcelle de moelle c'est un signe de probabilité du cancer osseux métastatique.

En France, en juillet 1937, M. MALLET et J. LEFÈVRE ont pu également mettre en évidence la présence de cellules cancéreuses par myélogramme et ostéogramme. Ils ont d'abord pratiqué la ponction médullaire en des points où la radiographie signalait une perte de substance osseuse suspecte. Ils ont alors découvert des cellules néoplasiques.

Dans trois de nos cas personnels, nous avons faits des ponctions sternales. L'une s'est révélée impossible. L'autre a été facile et nous n'avons observé aucune cellule pouvant être interprétée comme cellule tumorale. Dans le troisième cas, nous n'avons ponctionné que du sang. Nous avons cependant fait des étalements ; nous n'avons découvert aucune cellule tumorale.

Nous ne tirerons aucune conclusion de nos échecs. Nos cas sont trop peu nombreux. Il semble certain qu'on puisse trouver des cellules cancéreuses pour la ponction sternale. Les cas de ROHR et FLEISCHNER ne nous semblent pas discutables. Mais il est certainement très difficile d'affirmer qu'il s'agit bien de cellules néoplasiques surtout lorsque ces cellules sont isolées. Leur très grande taille, le nombre des vacuoles, les mitoses permettent de les reconnaître.

Le diagnostic est certainement plus facile lorsqu'on constate l'existence de cellules groupées, de véritables boyaux cellulaires.

En résumé, la ponction médullaire peut dans les carcinomatoses osseuses fournir un certain nombre de renseignements.

Elle est quelquefois blanche traduisant une aplasie médullaire. C'est un signe en faveur du cancer secondaire de la moelle osseuse.

L'étude du myélogramme lorsqu'elle est possible peut montrer une grande activité médullaire avec forte poussée érythroblastique. C'est fréquemment le cas des formes s'accompagnant d'anémie avec myélémie. Mais ce type de myélogramme n'est pas constant même dans les

formes avec myélémie, il n'est pas exceptionnel que le myélogramme soit sensiblement normal ou même montre une prédominance des éléments granuleux sur les éléments de la série rouge.

Enfin, le myélogramme peut révéler la présence de cellules cancéreuses. Leur interprétation devra toujours être prudente en raison de la grande difficulté d'affirmer leur nature cancéreuse.

ÉVOLUTION

Nous avons vu que chez des malades opérés, la généralisation ostéo-médullaire peut survenir très longtemps après l'intervention (9 ans dans le cas de PONS, FABRE et GARIPUEY, 8 mois seulement dans le cas de CAROLI et LAVERGNE).

Plus souvent le cancer était ignoré et les métastases firent découvrir le cancer primitif.

Il est difficile de préciser la durée de l'évolution de cas de métastases diffuses car très souvent on ne peut préciser avec exactitude leur début. Notre malade G... (observation n° XIII) souffrait depuis 10 mois lorsque nous l'avons examiné. Notre malade B... (observation n° I) souffrait depuis un an, il est mort trois mois plus tard. Mme M... (observation n° XIV) souffrait également depuis un an. Très souvent, le diagnostic est fait tardivement.

Signalons que pour ZADECK et SONNENFELD l'évolution est rapide avec grosse atteinte de l'état général dans la forme ostéoclastique, lente et progressive dans la forme ostéoplastique.

Au cours de l'évolution peuvent survenir des fractures spontanées.

Nous signalerons la possibilité de poussées de température parfois très élevée. Dans notre observation B... N° I la température ne fut presque jamais normale, atteignant le soir 38, 38°2. La fièvre a été signalée depuis longtemps, pour ZADECK et SONNENFELD elle est presque constante dans la forme ostéoclastique. Elle est absente dans la forme ostéoplastique.

Un cas publié par VAN BOGAERT, VAN COLTEREN et SCHERER semble infirmer cette notion. Il s'agissait d'une forme ostéoplastique secondaire à un cancer de la prostate. Elle s'est accompagnée de grandes poussées thermiques.

La mort survient par cachexie progressive. Elle peut être hâtée par une complication intercurrente. Notre malade B... (observation N° I) est mort, pensons-nous, de son insuffisance cardiaque. Dans notre cas G... (obs. XIII) la mort subite semble pouvoir être attribuée à sa pleurésie tuberculeuse.

Evolution de l'anémie :

Dans un petit nombre d'observations les malades ont été suivis assez longtemps pour qu'on puisse faire plusieurs examens de sang. Dans un certain nombre cependant on a pu suivre l'évolution de l'anémie. Cette évolution ne semble pas d'ailleurs être identique dans tous les cas.

— Anémie avec myélémie :

Dans notre observation de B... (N° I), sujet dont l'examen du sang a été fait sept fois en deux mois : l'hémoglobine a peu varié, de 75 à 70 %. Par contre, le chiffre des hématies a assez régulièrement diminué, est passé de 3.300.000 à 2.530.000 avec cependant de petites augmentations passagères passant en 13 jours de 3.300.000 à 3.750.000, mais retombant rapidement à 3.070.000, 15 jours plus tard.

La valeur globulaire a dans l'ensemble régulièrement augmenté, passant de 1,13 à 1,38 dix mois plus tard.

Le chiffre des leucocytes a diminué progressivement de 9.000 à 6.600, mais avait atteint 9.900 en même temps que les globules rouges augmentaient.

Le chiffre des polynucléaires a augmenté très régulièrement, passant de 48 % à 64,5 %.

Les lymphocytes sont passés de 1 à 5 %.

Mais par contre les moyens mononucléaires sont pas-

sés de 31 % à 14,5 % après avoir atteint un maximum à 39 %.

Le chiffre des myélocytes n'a pas sensiblement varié, oscillant entre 6, puis 4, puis 7,5 %.

Le chiffre des hématies nucléées a dans l'ensemble baissé de 10 à 2,5 % en même temps que progressait l'anémie; et il atteint un chiffre maximum de 16 % lorsque le taux des globules rouges était le plus élevé.

Dans notre observation de M... (N° XIV), les variations sont très différentes :

En trois mois, le chiffre des hématies n'a pas beaucoup varié, passant de 2.310.000 à 1.760.000 pour rester ensuite à 2.220.000.

La valeur globulaire par contre a augmenté régulièrement puisqu'elle fut successivement de 0,86, 1,17 et 1,36.

Quant à la leucocytose elle est passée de 9.400 à 19.600. Les polynucléaires passant de 36 % à 70 % ; les lymphocytes diminuent parallèlement de 28 % à 6 %.

Les myélocytes atteignent 5, puis 9, puis 5 %. Par contre, les hématies nucléées furent de 8 % lors du premier examen, de 4,5 % lors du second, de 18 % peu de jours avant sa mort.

Il faut faire remarquer d'ailleurs que cette malade a reçu plusieurs transfusions ; le dernier examen du sang a été fait le lendemain d'une transfusion. Il fut donc noté dans ce cas que l'anémie a peu varié. Le chiffre le plus élevé des hématies nucléées a coïncidé avec le chiffre le plus bas des globules rouges, que la valeur globulaire a régulièrement augmenté, ce qui est exactement l'inverse dans le cas précédent.

Dans l'observation de MACH et KLAGE, il y a eu trois examens de sang faits en cinq jours. Le chiffre des hématies a peu varié, de 1.286.000 à 1.260.500. La valeur globulaire de 1,42 à 1,31. Par contre le taux des hématies nucléées pour 100 leucocytes est passé très rapidement de 80 à 150. Les myélocytes n'ont pas subi les mêmes variations atteignant 29, 33 et 27 %.

Il est difficile de tirer des conclusions de ces faits. Diminution progressive des hématies dans un cas, chiffre stationnaire dans l'autre.

Poussée d'érythroblastose coïncidant avec l'augmentation de l'anémie dans un cas. Diminution de l'érythroblastose à mesure que progresse l'anémie dans l'autre.

Dans le troisième cas, une poussée d'érythroblastose avec un chiffre stationnaire d'hématies. Par contre, la valeur globulaire dans ces observations qui ont pu être suivies deux et trois mois a régulièrement augmenté, réalisant tout à fait le taux d'une anémie hyperchrome.

— *Anémie sans myélémie* :

Nous avons deux observations dans lesquelles des examens de sang successifs ont pu être pratiqués.

Dans notre observation G... (N° XIII) nous avons fait trois examens de sang en un mois. Le chiffre des hématies a été successivement de 3.474.000, 2.710.000 et 3.880.000. Le chiffre des leucocytes de 6.900, 4.500 et 5.700. La valeur globulaire de 1,15, 1,39, puis 1,09. La formule leucocytaire n'a pas sensiblement varié.

Par contre, dans l'observation de PONS, FABRE et GARIBY, le taux des hématies a baissé très régulièrement de 3.600.000 à 1.900.000. L'hémoglobine a baissé parallèlement et la valeur globulaire est restée voisine de l'unité.

La leucocytose a diminué progressivement de 6.000 à 4.000. La formule restant sensiblement la même. Mais cependant alors que dans le premier examen de sang il existait 8 % de myélocytes et 2 % d'hématies nucléées, les globules rouges nucléés disparaissaient dès le second examen et les myélocytes passaient à 5, puis à 2 %.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

La tumeur primitive :

Les métastases ostéo-médullaires sont particulièrement fréquentes dans certains cancers.

Le cancer de la prostate est certainement celui qu'on retrouve le plus souvent. Pour KAUFMANN, il donne des métastases osseuses dans 70 % des cas.

Le cancer du sein est également très fréquemment retrouvé. Il donnerait 30 % de métastases osseuses pour SABRAZÈS.

Le cancer du corps thyroïde en donnerait dans 40 % des cas. Plus rarement le cancer primitif est un hyper-néphrome, un cancer gastrique, utérin ou œsophagien.

Étant donné la fréquence du cancer du sein dans les statistiques des métastases cancéreuses diffuses, c'est certainement celui qu'on retrouve le plus fréquemment.

Dans les formes latentes, il faudra avant tout rechercher un néoplasme de la prostate, du sein et du corps thyroïde.

Ces tumeurs malignes sont rarement très grosses. Le plus souvent, il s'agit de petites tumeurs absolument latentes n'entraînant aucun trouble fonctionnel.

La forme histologique de ces épithéliomas est variable. Cependant, au niveau du sein par exemple il s'agit très souvent de squirrhes. TRIPIER note 16 squirrhes sur 21 métastases osseuses.

Dans l'observation de FABRE, PONS et GARIPUY, il s'agissait d'un épithélioma du sein à type pseudo glandulaire.

Dans l'observation de LABBÉ et BOULIN, d'un épithélio-

ma atypique du sein. Dans celle de MACH et KLAGES, d'un carcinome squirrheux du sein.

Dans notre observation M. G..., N° XIII, il s'agissait d'un épithélioma de la prostate. Epithélioma polymorphe présentant en certains points la structure d'un épithélioma muqueux, en d'autres points d'un épithélioma atypique. En de nombreux points on notait l'existence d'îlots d'épithélioma acino-canaliculaire typique.

Dans celle de B... N° I, il s'agissait certainement d'un épithélioma glandulaire, mais il a été impossible par l'examen du ganglion inguinal biopsié d'affirmer qu'il s'agissait bien d'un cancer de la prostate.

Dans l'observation de CAROLI et LAVERGNE, le cancer primitif était un cancer de l'estomac d'un type histologique voisin de la limite plastique.

Dans celle de FLEYS, il s'agissait d'un cancer atypique avec dégénérescence colloïde de l'antra pylorique.

Siège des métastases :

Les métastases sont dans de nombreux cas exclusivement ostéo-médullaires. Nous avons déjà décrit leur siège, envahissant les os du bassin, l'extrémité supérieure des fémurs, le rachis, les côtes, les clavicules et les omoplates, l'extrémité supérieure des humérus, le crâne plus rarement. Les extrémités des membres sont dans la très grande majorité des cas respectées.

Il est assez fréquent qu'il n'y ait aucune autre métastase.

Cependant on peut observer des métastases dans le foie, dans la rate, dans les ganglions.

Même lorsque macroscopiquement il n'existe aucune métastase viscérale ou ganglionnaire, il faudra rechercher histologiquement la dissémination cancéreuse. Dans l'observation de GARNIER et CATHALA seul l'examen histologique a permis de découvrir une véritable granulie cancéreuse.

Propagation du néoplasme :

Les opinions sur le mode de propagation varient suivant les auteurs.

POUR RECKLINGHAUSEN, DELBET, la dissémination se fait par voie sanguine ; SAMPSON, HANDLEY, récemment DUCUING, MILESTZKY et MARQUÈS ont soutenu la théorie lymphatique de la propagation du cancer.

L'absence très fréquente d'adénopathies cancéreuses nous semble un argument important contre cette théorie.

La propagation sanguine nous apparaît plus logique pour expliquer la dissémination extrêmement diffuse du cancer.

DELBET opposait les cancers lymphophiles avec adénopathies et les cancers hémophiles avec envahissement osseux.

POUR HANDLEY, dans le cancer du sein, la propagation se ferait de la façon suivante : le cancer s'étendrait d'abord aux plans sus-costaux puis aux espaces intercostaux ; de là, par les lymphatiques intercostaux, le processus atteindrait les ganglions intercostaux dont les derniers sont latéro-vertébraux. A ce moment, le corps vertébral serait envahi par sa partie antéro-latérale. Par voie rétrograde en descendant le long des ganglions latéro-vertébraux le processus cancéreux traversant le diaphragme atteindrait les ganglions pré-vertébraux lombaires.

POUR MOUSSEAU, le mécanisme serait le même jusqu'à la vertèbre. Mais du ganglion latéro-vertébral l'envahissement se ferait par le hile de la vertèbre et atteindrait par la voie radiculo-méningée les corps vertébraux au niveau de leur face postérieure.

Des faits observés à Leningrad par le Professeur NEMENOFF plaident en faveur de cette théorie. Cet auteur a pratiqué des artériographies et des lymphographies de colonnes vertébrales de chien. De la base du crâne ou coccys les chaînes lympho-ganglionnaires étaient apparentes et l'on voyait les ganglions et les lymphatiques

du bassin partiellement injectés. On peut donc comprendre comment, par voie lympho-ganglionnaire, le squelette vertébral, iliaque et fémoral peut être envahi. PETRESCO et UHRI pensent à une voie mixte. Extension lente jusqu'au ganglion; puis rapide par voie sanguine à partir des ganglions.

Comment expliquer l'envahissement exclusif de la moelle osseuse ?

Nous ne pouvons que constater le fait et dire avec SABRAZÈS qu'il existe des cancers ostéophiles. Cela résume bien les faits observés mais n'explique rien.

Enfin, pourquoi dans la grande majorité des cas les extrémités des membres sont-elles respectées ?

RECKLINGHAUSEN expliquait la greffe de l'embolus exclusivement dans la moelle osseuse par le ralentissement du sang dans les longs sinus veineux. Mais cette explication est contredite par la rareté des métastases spléniques ainsi que par la généralisation néoplasique au niveau de petits nodules osseux pathologiques. Il faut retenir surtout l'influence physiologique qu'exerce la moelle sur le tropisme de la culture néoplasique et qui serait par exemple beaucoup plus favorable pour les embolies du cancer prostatique que pour celles des autres épithéliomas.

Les lésions osseuses :

L'architecture générale des os est souvent intacte, le néoplasme envahissant presque exclusivement la moelle osseuse ne déforme pas les os.

Cependant, dans les formes condensantes surtout, on peut noter un épaississement de l'os, qui peut être doublé de volume. On peut noter l'existence d'ostéophytes au niveau des vertèbres en particulier.

Les fractures ne sont pas exceptionnelles. Elles peuvent s'être consolidées et avoir donné naissance à un gros cal.

Très souvent, par contre, les os sont friables, ils sont faciles à couper au bistouri.

Dans d'autres cas, au contraire, les os sont d'une dureté extrême. C'est le cas des formes condensantes.

A la coupe les os présentent des aspects divers :

Parfois dans l'os modifié il existe une cavité remplie de liquide hémorragique. Parfois au contraire le tissu osseux n'est pas altéré mais à la coupe de la moelle on trouve des nodules jaunâtres dont l'examen histologique montrera la nature néoplasique.

Dans d'autres cas, et surtout dans les cas accompagnés d'anémie avec myélémie, la moelle osseuse apparaît dans les zones non envahies par le cancer en pleine activité hématopoïétique. C'est une moelle rouge active qui a remplacé la moelle grise normale de l'adulte.

Enfin, parfois macroscopiquement, rien ne permet de faire soupçonner la métastase médullaire que seul l'examen histologique révélera.

Lésions histologiques ostéo-médullaires :

Les aspects histologiques sont divers. Classiquement on peut observer un double processus de destruction osseuse par décalcification, résorption et transformation fibreuse de l'os et parfois de recalcification.

Le processus de destruction domine le plus souvent (forme ostéoclasique ou ostéoporotique). Au voisinage des cellules néoplasiques les travées osseuses fondent et se résorbent. Le tissu osseux est remplacé par du tissu fibrinoïde d'abondance variable dans lequel les cellules néoplasiques sont éparses ou groupées.

Les cellules cancéreuses sont plongées dans une gangue fibreuse qui les sépare de l'os voisin qu'elles semblent dissoudre.

Il existe un processus d'ostéolyse caractérisé par la disparition progressive des lamelles osseuses. Celles-ci sont amincies et grêles, les unes sont en voie d'ostéolyse, d'autres sont dépourvues de cellules osseuses et se confondent peu à peu avec le collagène avoisinant dont elles prennent les propriétés tinctoriales. Les ostéoblastes sont rares.

On constate rarement la présence de tissu ostéoïde ;

ceci justifie la théorie de Recklinghausen. Les cellules épithéliomateuses détruisent l'os, les ostéoblastes disparaissent et les travées osseuses sont remplacées par du tissu fibreux.

Dans d'autres cas, l'aspect histologique de l'os compact est différent.

Dans les formes condensantes ou forme ostéoplastique de certains auteurs, les cellules cancéreuses sont entourées de tissu fibreux très abondant. La moelle a subi la métaplasie sclérosante. Le tissu osseux se calcifie à distance. Cette hypercalcification siège soit au niveau de l'os ancien, soit au niveau de l'os néoformé.

Tels sont les deux aspects classiques de réaction du tissu osseux en présence de noyaux cancéreux métastatiques.

Les lésions histologiques de la moelle nous intéressent plus directement.

On peut macroscopiquement, nous l'avons vu, constater dans la cavité médullaire la présence de noyaux néoplasiques blanchâtres qui, histologiquement, reproduisent le cancer primitif.

La moelle au contact des noyaux cancéreux peut se comporter de façons diverses :

Dans certains cas au voisinage des cellules cancéreuses la moelle prend un aspect rouge sombre caractéristique d'une moelle jaune érythropoïétique en pleine activité, de moelle fœtale, alors que normalement chez l'adulte la moelle est jaune. Cet aspect a été observé dans de nombreuses observations au niveau des côtes, du sternum, des corps vertébraux et même des os longs (diaphyse humérale ou fémorale).

A l'examen microscopique, la moelle apparaît très riche en éléments cellulaires constitués par des myéloblastes, des myélocytes neutrophiles et éosinophiles, des globules rouges nucléés (nombreux normoblastes et peu de mégakaryoblastes).

PARMENTIER et CHABROL n'avaient pas trouvé dans leurs observations de mégacaryocytes. On peut parfaitement

trouver dans ces moelles très actives des mégacaryocytes et MACH et KLAGES ont même signalé dans leur observation un grand nombre de mégacaryocytes.

Ces foyers de moelle érythropoïétique anormale ont été trouvés dans toutes les observations dans lesquelles il existait une anémie avec myélémie.

Mais ce n'est là qu'un des modes de réaction de la moelle osseuse au contact des métastases cancéreuses.

Dans d'autres cas la moelle osseuse se laisse envahir par le tissu néoplasique sans manifester d'hyperactivité, et on assiste, au contraire, à la disparition de la moelle.

C'est ainsi que dans notre observation de G..., n° XIII, la moelle osseuse de l'humérus était constituée par du tissu fibreux dense dans lequel se voient de place en place quelques formations épithéliales organisées, le plus souvent en groupement acineux, irréguliers mais formant aussi de petits groupes cellulaires et réalisant l'image d'une métastase néoplasique et représentant l'aspect de la tumeur originelle. Aucun élément de la moelle osseuse normale ne s'observe sur ce fragment.

Par contre, l'examen de la clavicule montrait la corticale très épaisse formée par un os compact pourvu d'un système de Havers normal.

Sur certains secteurs les canaux de Havers sont considérablement élargis par un processus d'ostéolyse, si bien que de véritables lacunes médullaires se trouvent ainsi formées dans la corticale compacte.

Certaines lacunes médullaires sont occupées par un tissu réticulé médullaire normal dans les mailles duquel se trouvent de nombreux éléments médullaires libres qui sont des myéloblastes, des myélocytes et des érythroblastes. On ne retrouve de la moelle active que dans les lacunes médullaires tandis que le canal médullaire de la clavicule est formé par une prolifération conjonctive très intense dans laquelle ne s'observent que quelques foyers d'hématopoïèse. En aucun point on n'a pu découvrir de cellules cancéreuses.

Dans cette observation il existait une anémie sans myélémie.

La disparition presque totale de la moelle normale, son envahissement par un tissu scléreux sans éléments cancéreux dans la clavicule, avec des îlots cancéreux dans la moelle sternale, expliquent parfaitement l'anémie. L'absence de moelle érythropoïétique, hyperplasique expliquent l'absence de myélémie.

Le cas de FABRE, PONS, GARIPUY nous semble également très intéressant. Il s'agissait d'un cas de tumeurs métastatiques multiples avec anémie progressive sans myélémie et évolution vers une anémie du type aplasique.

L'examen histologique montra un envahissement extrêmement étendu de la moelle osseuse.

Le tissu médullaire ne manifestait devant l'envahissement tumoral aucune hyperplasie. Il était détruit de proche en proche sans qu'il existât aucun signe ni d'hyperplasie ni de sclérose.

Au cours des métastases cancéreuses, la moelle peut donc présenter trois aspects principaux : soit une hyperplasie avec moelle rouge, érythropoïétique, soit une moelle scléreuse disparaissant plus ou moins complètement de la cavité médullaire ; enfin, elle peut, dans certains cas, se laisser détruire par le cancer de proche en proche sans aucune réaction. Ces différents types anatomiques correspondent à des signes hématologiques différents.

Il nous faut signaler que parfois il existe une destruction importante sans présence de cellules cancéreuses.

Pour DELBET, il s'agit cependant bien de cancer, mais il faut examiner un très grand nombre de coupes pour trouver une cellule cancéreuse.

Parfois cependant, malgré des coupes très nombreuses, il est impossible d'en trouver.

Deux explications ont été données de ce phénomène : ou bien il s'agit d'un trouble biologique en rapport avec une atteinte des parathyroïdes par exemple, ou bien il

s'agit d'une lésion créée par les cellules cancéreuses qui ont ultérieurement disparu.

Pour BOYER, cette seconde hypothèse semble la meilleure. L'hypertrophie des parathyroïdes parfois rencontrée est pour lui secondaire à l'atteinte multiple des os.

LA RATE

On peut constater à sa surface la présence de noyaux cancéreux métastatiques. Macroscopiquement visibles. Mais surtout la rate peut être le siège de transformation myéloïde.

Elle est augmentée de volume, pouvant atteindre 600 grammes.

Elle peut être ou non envahie par le cancer.

Elle apparaît rouge sombre à la coupe. Le tissu splénique peut être très augmenté de volume par prolifération du tissu conjonctif. Les follicules sont assez nets.

Surtout il existe une transformation myéloïde plus ou moins intense. Les follicules ne présentent à côté des lymphocytes et des mononucléaires que quelques myélocytes.

Il semble que ce soit surtout au niveau de la pulpe que l'on trouve le maximum de réaction myéloïde.

Sur un frottis à côté des globules rouges normaux on trouve de très nombreux globules rouges nucléés, normoblastes et mégalo blastes, des polynucléaires, neutrophiles et éosinophiles, des myélocytes.

On n'a pas signalé de mégacaryocytes.

On peut trouver des signes de sclérose qui peut être très intense.

Parfois (BEN RAIS), la capsule est épaissie, le parenchyme est complètement remplacé par un tissu fibreux contenant des formations épithéliomateuses, pseudo-glandulaires. On ne retrouve ni follicules ni cordons. Sur un des prélèvements seulement correspondant à un point où la rate était vraiment rougeâtre, on observait de grandes

nappes formées de globules rouges nucléées ; colorées les unes d'une façon exagérée, les autres restées très pâles, des globules rouges nucléés de toutes les tailles, normoblastes et mégaloblastes, des myélocytes.

LE FOIE

Il peut être très augmenté de volume. On peut y constater la présence de noyaux cancéreux macroscopiquement visibles ou d'une infiltration néoplasique sous forme de boyaux néoplasiques disséminés.

Il peut présenter à sa surface, dit MARCORELLES, des taches gris blanchâtre dues à des amas leucocytaires et donnant un peu l'aspect de foie leucémique.

Histologiquement on a signalé la dégénérescence graisseuse, les espaces portes sont parfois le siège d'infiltration inflammatoire.

On peut constater la présence de foyers de reviviscence myéloïde comme dans la rate.

Cette reviviscence peut au minimum se manifester par la présence d'hématies nucléées dans les capillaires.

LES GANGLIONS

Les ganglions peuvent être envahis ou non par le cancer. Ils sont assez souvent indemnes. Dans la très grande majorité des cas ils ne subissent pas la transformation myéloïde.

Le fait aurait été cependant signalé.

LES AUTRES VISCÈRES

Les autres viscères peuvent être envahis par le cancer. On peut constater la présence de métastases dans les diffé-

rents organes. Il faudra toujours les recherches histologiquement car il peut exister une véritable granulie cancéreuse décelée uniquement par l'histologie, comme dans le cas de GARNIER et CATHALA.

LES PARATHYROÏDES

Enfin certains auteurs (KLEMPERER, BÉRARD, PONTIUS, VIANNAIS) ont signalé l'hyperplasie des parathyroïdes. Elles peuvent être hypertrophiées ; le plus souvent c'est une hypertrophie légère et parfois même l'hyperplasie n'est décelée que par l'histologie (E. BERNARD, BOYER).

LE DIAGNOSTIC

Lorsque le cancer primitif est connu, le diagnostic est relativement facile. On devra penser à la possibilité d'une généralisation osseuse devant l'apparition de douleurs osseuses surtout au niveau du bassin, du rachis, du thorax. L'existence d'une anémie marquée devra également y faire penser.

L'étude de la formule sanguine permettra parfois avant la radiographie de poser avec une quasi certitude ce diagnostic lorsqu'on se trouve en présence d'une anémie avec myélémie.

Nous signalerons que dans certains cas rares la constatation d'une anémie avec myélémie avant l'intervention avait pu, en dehors de tout signe osseux, faire penser à l'existence de métastases osseuses.

Dans un cas de SOLCARD, ROLLAND et QUÉRANGAL DES ESSARTS, une femme atteinte d'un cancer du sein présentait avant l'intervention un certain degré d'anémie, 3.500.000 hématies avec présence d'hématies nucléées (normoblastes et mégalo blastes). Quinze mois plus tard on découvrait une carcinomatose osseuse généralisée.

On peut se demander si déjà avant l'intervention il n'existait pas quelques métastases médullaires tout à fait latentes.

De toute façon, la constatation d'une telle formule devrait toujours faire pratiquer des radiographies de tout le squelette et en particulier du bassin et du thorax.

Dans d'autres cas beaucoup plus intéressants, le cancer primitif est latent. Le diagnostic est alors beaucoup plus difficile.

Devant des douleurs osseuses persistantes on ne devra pas se contenter du diagnostic des douleurs rhumatismales, de névrite, surtout si ces algies s'accompagnent d'une atteinte profonde de l'état général d'un certain degré d'anémie.

La palpation du squelette permet bien rarement de percevoir des déformations osseuses, épaississement de l'os, cependant nous avons vu que dans certains cas les crêtes iliaques sont épaissies, les clavicules nettement augmentées de volume. Une fracture spontanée évidemment doit faire penser à une métastase cancéreuse.

C'est très rarement que l'importance de la splénomégalie peut poser des diagnostics difficiles. Une dégénérescence myéloïde de la rate, une cirrhose, une tuberculose de la rate, une lymphadénie d'origine tuberculeuse, un épithélioma primitif de la rate, une maladie de Banti, une leucémie myéloïde.

En pratique, on se trouve en présence de malades accusant des douleurs osseuses, présentant une atteinte profonde de l'état général, un certain degré d'anémie.

L'examen du sang, les radiographies, quelquefois la la biopsie permettront de faire le diagnostic.

DIAGNOSTIC HÉMATOLOGIQUE :

Lorsqu'on se trouve en présence *d'une anémie avec myélémie*, le diagnostic est relativement facile.

Le grand nombre des hématies nucléées proportionnellement plus élevé que celui des myélocytes doit faire immédiatement penser à la carcinomatose osseuse et faire pratiquer des radiographies. Il n'existe jamais un aussi grand nombre d'hématies nucléées dans les autres anémies et en particulier dans l'anémie pernicieuse. Seules certaines anémies spléniques myéloïdes décrites chez l'adulte par P.-E. WEIL et CLERC et VAQUEZ et AUBERTIN, peuvent réaliser ce syndrome hématologique.

Pour ces auteurs, ce syndrome était d'origine indéter-

minée. L'ostéose cancéreuse est une des étiologies possibles.

La constatation d'une telle formule sanguine peut permettre dans certains cas de poser avec presque certitude ce diagnostic avant le résultat des radiographies. Ce fait avait été signalé par NOEGEL. Dans notre observation de B..., n° 1, il a permis à M. AUBERTIN de faire ce diagnostic sur le seul examen de sang.

Lorsqu'il existe une anémie sans myélémie, anémie beaucoup plus banale, quelquefois rappelant une anémie aplastique, le diagnostic est plus difficile.

C'est le problème étiologique d'une anémie plus ou moins importante qui se pose : chloro-anémie, anémie pernicieuse, anémie grave infectieuse, toxique, parasitaire. Aucun signe constant ne permet de donner à cette anémie des caractères très particuliers à l'ostéose cancéreuse.

La valeur globulaire, la leucocytose sont variables et non caractéristiques.

Là encore ce sont les signes associés, les douleurs qui devront faire penser au cancer osseux et faire pratiquer des radiographies.

Dans tous les cas la ponction sternale, lorsqu'elle est possible, peut apporter des renseignements très intéressants.

Tout d'abord elle permet d'éliminer l'anémie de Biermer. En aucun cas il n'a été signalé dans l'ostéose cancéreuse la réaction mégaloblastique si caractéristique de l'anémie de Biermer. Elle montre soit une forte réaction érythroblastique, soit une moelle pauvre en éléments cellulaires. Dans certains cas on peut découvrir des cellules cancéreuses. Nous avons déjà vu quelles difficultés présente leur identification.

Un diagnostic doit encore être discuté : celui des anémies ostéosclérotiques. Décrite par ASSMANN, en 1907, cette affection a été étudiée par MOZER, par Ch. AUBERTIN.

C'est une affection congénitale et souvent familiale mais qui peut être découverte chez l'adulte. Elle est carac-

térisée par une fragilité osseuse et de l'anémie ; le corps des os longs est formé d'une ombre dense et homogène, avec parfois un léger flou dans la partie centrale qui se produit à l'espace médullaire rétréci. Les épiphyses sont élargies et absolument opaques.

L'anémie peut revêtir différents types : soit chloro-anémie, soit anémie progressive avec valeur globulaire diminuée de nombreuses hématies nucléées, leucopénie ou hyperleucocytose avec diminution des polynucléaires et augmentation des lymphocytes.

Dans un cas de MOZER il existait une anémie aplastique.

La rate et le foie sont souvent augmentés de volume ; les ganglions hypertrophiés.

Les lésions ostéomédullaires diffuses, l'anémie avec ou sans myélémie, l'hépatosplénomégalie constituent le syndrome. L'analogie avec les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires est frappante. Aussi MOZER, dans sa description des anémies ostéosclérotiques décrit les tumeurs secondaires des os comme une des étiologies possibles de ces ostéoscléroses.

En réalité, les conditions d'apparition, les signes radiologiques permettent facilement de les différencier des autres causes d'ostéosclérose diffuses — Maladie d'Albers Schonberg (os marmoréens) — des ostéoscléroses secondaires à une myélomatose leucémique, ou aleucémique, ou à une dégénérescence du tissu myéloïde.

DIAGNOSTIC RADIOLOGIQUE :

Nous avons déjà étudié les signes radiologiques des ostéoses cancéreuses, la localisation bien particulière des lésions avec leur disposition rhizomélique, respectant les extrémités, intéressant surtout les os du bassin, le rachis, la ceinture scapulaire, les deux formes principales : ostéoporotique et condensante.

Cette disposition particulière, ces aspects radiologiques associés à l'atteinte de l'état général, à l'anémie, parfois à la splénomégalie, ne permettent guère de faire un autre diagnostic.

Le diagnostic se pose un peu différemment suivant qu'il s'agit d'une forme condensante. Cette distinction, nous l'avons vu, n'a rien d'absolue puisque les deux aspects peuvent être associés.

— *Forme ostéoporotique :*

Le diagnostic ne se pose guère avec des kystes osseux multiples, la localisation est différente. Ils s'observent chez des sujets jeunes bien portants. Une xanthomatose isolée, les enchondromes généralisés, l'ostéporose de l'adénome basophile de Cushing ne méritent guère d'être discutés.

Plus difficile peut être le diagnostic avec la maladie osseuse fibro-kystique de Recklinghausen. Les douleurs osseuses, les fractures sont communes aux deux affections.

Mais les signes radiologiques sont assez différents. Dans la maladie de Recklinghausen la décalcification est généralisée, elle n'affecte pas la disposition rhizomélique. La cavité médullaire est élargie, les trabécules osseuses sont amincies, difficiles à percevoir. Au niveau du crâne les lésions peuvent prendre un aspect pagétique, mais les os de la face ne sont pas respectés comme dans la maladie de Paget.

Enfin, dans la règle, il existe des tumeurs fusiformes qui repoussent mais respectent le périoste. On peut constater la présence d'images kystiques arrondies à contours flous. Ces tumeurs et ces kystes siègent en un point quelconque du squelette, aux extrémités comme à la racine des membres.

Dans l'ostéose cancéreuse les images sont celles de cavités nettes, à contour régulier, sans décalcification à distance. Autour de ces géodes les travées osseuses sont normales.

On peut cependant observer, nous l'avons vu, des signes de reconstruction osseuse autour de ces géodes sous forme de liseré noir de condensation. Dans certains cas rares, le diagnostic clinique et radiologique peut être impossible. Une biopsie peut être nécessaire. WELTI, HUGUENIN et PLACA ont, dans un cas, fait deux biopsies. La première n'avait pas été démonstrative. Seule la seconde montra la présence de tissu cancéreux.

Les résultats des dosages du calcium et de phosphates ne peuvent pas être d'un grand secours. Il y a classiquement dans l'ostéose parathyroïdienne une hypercalcémie, une hypophosphatémie, une hypercalcémie et une hyperphosphaturie.

Dans l'ostéose cancéreuse diffuse on peut trouver une hypercalcémie mais elle est associée à une hyperphosphatémie.

Le chiffre des phosphates est considérablement augmenté dans la maladie de Recklinghausen, moins élevé dans l'ostéose cancéreuse diffuse.

Tous ces résultats sont inconstants et ne permettent que rarement de trancher le diagnostic. Les signes hématologiques sont plus intéressants. La constatation d'une anémie avec myélémie permet d'affirmer le diagnostic de métastases cancéreuses.

De même une anémie importante est un signe en faveur de métastases cancéreuses. Mais si elle est modérée, elle peut exister aussi bien dans l'une ou l'autre des deux affections. Beaucoup plus difficile peut être le diagnostic entre la forme ostéoporotique des métastases cancéreuses et le myélome multiple. Douleurs osseuses, fracture, atteinte profonde de l'état général sont les signes communs aux deux affections.

L'augmentation de volume de certaines pièces osseuses peut s'observer dans le myélome et dans les métastases cancéreuses. Mais dans le myélome il s'agit de masses molles occupant le thorax ou la région cervicale. Dans les métastases cancéreuses ces tumeurs osseuses, lors-

qu'elles existent, sont très dures, on les constate au niveau des clavicules, des côtes, des crêtes iliaques.

La splénomégalie peut se voir dans les deux cas. Quant aux résultats de l'étude du sang, ils sont souvent comparables. Dans les deux cas il existe une anémie plus ou moins intense.

Dans le myélome, les leucocytes sont souvent diminués ; la formule peut être normale. Il peut exister une hyperleucocytose avec tendance subleucémique, le fait est relativement rare.

L'anémie avec myélémie, répétons-le, est surtout le fait d'un cancer secondaire de la moelle osseuse.

Cependant, M. et Mme MACH ont pu trouver dans un cas de myélomes 8 % d'hématies nucléées et 22 % de myélocytes. Même dans ce cas la formule est différente de la myélémie des métastases cancéreuses dans lesquelles le chiffre des hématies nucléées est toujours plus élevé que celui des myélocytes.

La calcémie, la phosphatémie sont comparables dans les deux affections. La présence d'albumose thermosoluble de Bence Jones est en faveur du myélome.

La ponction sternale peut fournir des renseignements extrêmement intéressants, permettant de faire une véritable biopsie de la lésion en montrant dans le myélome presque exclusivement des cellules caractéristiques se rapprochant soit des myélocytes, soit des érythroblastes, soit des lymphocytes, soit des plasmocytes.

Nous avons vu que dans les métastases cancéreuses le myélogramme peut donner des résultats variables et qu'il peut même révéler la présence de cellules cancéreuses.

Enfin, dans certains cas, seule une biopsie d'un fragment osseux pourra permettre de trancher le diagnostic.

DIAGNOSTIC DES MÉTASTASES A FORME CONDENSANTE :

Cette forme peut poser surtout deux diagnostics :

la maladie de Paget surtout, certaines ostéoscléroses comme la maladie marmoréenne d'Albers Schonberg.

La maladie osseuse de Paget atteint avec prédilection les tibias, les fémurs, les clavicules, les humérus, le crâne, mais elle peut aussi toucher les os du bassin et de la colonne lombaire. Elle atteint des sujets âgés.

Les signes radiologiques sont un peu différents. Les os longs sont épaissis, allongés, incurvés. La cavité médullaire est élargie, la corticale est épaissie, en fuseau.

On trouve rarement dans la maladie de Paget cette disposition rhizomélique si particulière aux métastases osseuses. On peut cependant trouver dans l'ostéose cancéreuse des déformations du tibia tout à fait comparables à celles de la maladie de Paget ; la radio du tibia de notre observation n° XIII en est un très bel exemple. Mais il y avait dans ce cas une intégrité absolue des os du crâne.

L'atteinte de l'état général est toujours beaucoup plus importante dans les métastases osseuses.

Dans la maladie de Paget la calcémie est normale, la phosphatémie très élevée.

Il peut exister dans la maladie de Paget un certain degré d'anémie. Jamais on ne trouve d'anémie avec myélémie, rarement des anémies aussi importantes que dans les métastases osseuses.

Quant à la maladie marmoréenne des os, elle est bien différente. C'est une maladie héréditaire et familiale. Les os sont extrêmement touchés, leur structure est méconnaissable, les épiphyses sont élargis et absolument opaques, les os longs on un aspect rubanné.

Le diagnostic de cancer primitif n'est pas toujours facile. Il faudra rechercher avec soin un petit cancer du sein, un cancer du corps thyroïde, surtout un cancer de la prostate et il n'est pas toujours facile d'interpréter la valeur d'une prostate un peu grosse et dure.

Plus rarement on découvrira un hypernéphrome, un cancer de l'estomac.

Il n'est pas exceptionnel que le cancer primitif ne soit découvert qu'à l'autopsie.

PATHOGÉNIE

Pourquoi certains cancers dits ostéophiles se compliquent-ils avec une particulière fréquence de métastases osseuses ?

Le problème est loin d'être résolu. Certains auteurs ont incriminé certaines thérapeutiques. Pour CARTER, l'intervention chirurgicale pourrait provoquer la dissémination du cancer et 40 % des métastases seraient dues au bistouri. Ce fait ne nous semble pas exact. Il s'agit très souvent de cancers latents et pourtant non opérés. Sur 26 cas que nous avons rapportés, 3 seulement avaient été opérés.

La radiothérapie a été également accusée de provoquer l'apparition des métastases osseuses. Les petites doses seraient excitantes et faciliteraient la récurrence à la périphérie de la zone traitée ; les grosses doses détruisent les cellules du stroma en même temps que les cellules cancéreuses. Un certain nombre de lois ont été énoncées pour expliquer la production de métastases post-thérapeutiques.

Pour EHRLICH, la tumeur initiale immunise contre les métastases. Sa suppression entraîne la disparition de l'immunité et l'apparition de métastases.

Pour REGAUD, l'équilibre tissulaire est rompu par la thérapeutique. Il existerait, pour cet auteur, un équilibre entre la masse du tissu normal et celle du tissu néoplasique.

Enfin, pour d'autres auteurs (RIEDER), l'application des radiations sur les cellules néoplasiques détermine dans l'organisme l'apparition de substances chimiques exci-

tantes pour les cellules et pourrait ainsi provoquer l'apparition de métastases.

Tous les faits que nous avons rapportés contredisent toutes ces théories puisque dans presque tous les cas aucune thérapeutique n'avait été instituée contre le cancer.

Roussy pense d'ailleurs que l'apparition de métastases est moins fréquente après radiothérapie.

Cette question ne semble pas encore résolue.

Plus intéressants nous semblent les travaux qui ont été faits sur le rôle des parathyroïdes dans l'apparition de ces ostéoses cancéreuses métastatiques.

KLEMPERER, le premier, en 1923, signala la présence d'une hyperplasie parathyroïdienne dans un cas de métastases osseuses multiples secondaires à un cancer du sein ; puis E. BERNARD, BOYER, PORGE, GAUTHIER-VILLARS, WELTI, HUGUENIN et PLACA, BÉRARD, MARTIN et PONTIUS publièrent des cas analogues. BOYER vient d'y consacrer sa thèse.

Dans quelques cas de métastases cancéreuses diffuses l'autopsie révéla une hyperplasie parathyroïdienne. L'examen chimique du sang révéla généralement une hypercalcémie pouvant atteindre un taux double du taux normal. On note souvent une augmentation du taux du phosphore sanguin inorganique.

Par analogie avec l'ostéite fibro-géodique de Recklinghausen, il était tentant d'établir un lien entre les lésions osseuses diffuses et l'hyperplasie parathyroïdienne.

L'existence antérieure d'une hyperplasie parathyroïdienne pouvait peut-être expliquer cette localisation si spéciale et si élective des métastases cancéreuses. En réalité, il semble bien que les altérations des parathyroïdes ne sont pas primitives, mais secondaires à des troubles du métabolisme calcique, eux-mêmes succédant aux métastases osseuses.

Nous avons déjà signalé que dans de nombreux cas l'examen histologique des différentes lésions osseuses ne permet pas de découvrir de cellules cancéreuses. Ce fait

avait fait penser à certains auteurs, SICARD et COSTE en particulier, que ces lésions n'étaient pas de nature cancéreuse mais réalisaient une véritable ostéose para-cancéreuse, déclenchée par le cancer primitif. En réalité, nous avons vu que si les cellules cancéreuses sont souvent difficiles à trouver dans un nombre considérable d'observations, on les retrouve dans la cavité médullaire. Le résultat des ponctions sternales révélant l'existence de cellules cancéreuses dans la moelle est aussi un argument contre cette théorie.

PATHOGÉNIE DES MODIFICATIONS HÉMATOLOGIQUES

Chez l'adulte, la fonction hématopoïétique est essentiellement assurée par le tissu noble de la moelle osseuse ou tissu hématopoïétique. On conçoit aisément qu'une atteinte de la moelle osseuse aussi diffuse que celle réalisée par des métastases ostéo-médullaires multiples entraîne des modifications importantes de la formule sanguine.

Pour essayer de comprendre la pathogénie des troubles sanguins, un rappel de la physiologie normale de la moelle nous semble indispensable.

Voici résumées quelques-unes des fonctions essentielles de la moelle d'après ASKANASY, AUBERTIN.

La moelle est un organe de 2.600 grammes de poids. Elle est constituée par l'endoste, la moelle adipeuse, le reticulum et les vaisseaux, le parenchyme noble hématopoïétique, les follicules lymphatiques.

La moelle osseuse rouge chez le fœtus dans toute l'étendue du squelette diminue progressivement d'étendue chez l'enfant de sorte que le tissu myéloïde est remplacé peu à peu par du tissu graisseux. Chez l'adulte la moelle rouge n'existe plus qu'aux épiphyses des os longs ainsi que dans les os plats et les os courts. La diaphyse des os longs est deshabillée par le tissu hématopoïétique et réduite à un cylindre de graisse.

La moelle active est constituée par du tissu myéloïde contenu entre les mailles d'un tissu conjonctif réticulo-endothélial lequel est lui-même creusé de vaisseaux sanguins : ce sont des capillaires très longs qui affectent une disposition radiée autour d'une veine centrale ; voie excrétrice des éléments produits par la moelle. Il existe aussi une artère centrale qui est le vaisseau nourricier du tissu myéloïde. Ce système réticulo-endothélial a été appelé par ASKANAZY le « filtre du sang ».

A l'état normal le tissu hématopoiétique a une triple fonction : l'érythropoïèse, la leucopoïèse, la thrombopoïèse.

Le tissu myéloïde est constitué par des cellules libres et des cellules fixes. Les cellules libres sont les éléments générateurs des éléments du sang : ce sont :

1) Série indifférenciée : les hémohistoblastes, les hémocytoblastes.

2) Série rouge : des globules rouges nucléés, érythroblastes de grande taille, de taille normale et de petite taille. Quelques hématies adultes jeunes.

3) Série blanche : leucoblastes indifférenciés ; myélocytes granuleux neutrophiles, œsinophiles et basophiles. Des métamyélocytes et des polynucléaires adultes.

Enfin quelques lymphoblastes, des lymphocytes, des moyens mononucléaires.

On note de la série réticulo-endothéliale : quelques monocytes, des plasmocytes.

Les cellules fixes sont les mégacaryocytes et les macrophages.

Toutes les moelles osseuses ne réagissent pas de la même manière à l'envahissement par les métastases cancéreuses. Les différentes modifications de la formule sanguine que nous avons décrites, les différents aspects histologiques de la moelle en sont la preuve.

Dans les anémies cancéreuses communes l'anémie peut être expliquée par l'intoxication cancéreuse, l'hémolyse,

quelquefois les hémorragies, les infections secondaires.

Dans les anémies par métastases cancéreuses diffuses du squelette l'altération locale du tissu hématopoïétique, la destruction médullaire par l'envahissement néoplasique sont au premier plan.

Tous les os sont bourrés de tissu néoplasique. A leur niveau il n'y a plus trace d'hématopoïèse. C'est l'anéantissement dans son nid du parenchyme physiologique.

Deux facteurs semble-t-il collaborent pour aboutir à une destruction si considérable de la moelle jaune autant que de la moelle rouge.

C'est tout d'abord l'extrême étendue des lésions néoplasiques qui s'infiltrent dans tout le squelette. C'est ensuite le fait que ces carcinomes ostéoplastiques produisent des néoformations osseuses qui remplissent toutes les cavités médullaires et aboutissent finalement à un véritable état d'ostéosclérose.

Ces faits expliquent parfaitement l'apparition de l'anémie par diminution de l'hématopoïèse sans qu'il soit nécessaire de faire intervenir des facteurs toxiques ou d'hémolyse pour expliquer la diminution des globules rouges et des globules blancs. Le cas de FABRE, PONS et GARIPUY dans lequel la moelle osseuse était envahie et détruite d'une façon progressive, de proche en proche en est un bel exemple. L'anémie semble avoir nettement progressé avec l'envahissement médullaire, sans que la moelle n'ait à aucun moment manifesté aucun signe de reviviscence.

Le chiffre des leucocytes a diminué progressivement et parallèlement à celui des hématies.

Dans les cas de ZADECK et SONNENFELD il existait également une anémie sans myélémie avec leucopénie et lymphocytose relative. La destruction progressive de la moelle hématopoïétique explique très bien ces faits, les hématies et les éléments granuleux du sang étant essentiellement produits par la moelle. Dans notre cas G... (obs. n° XIII) l'anémie a été moins progressive. Mais il existait histologiquement dans les lacunes, de l'os néoformé, des foyers de tissu myéloïde normal qui ont pu

compenser la destruction du tissu myéloïde de la cavité médullaire.

T.-T. WOUGH pense que les métastases ostéo-médullaires peuvent produire l'anémie autrement que par simple destruction mécanique de la moelle, mais plutôt par les effets toxiques exercés par les cellules sur le tissu myéloïde environnant.

Cette forme d'anémie sans myélémie peut donc être expliquée par la diminution progressive de l'hématopoïèse normale de la moelle osseuse et peut-être par l'action toxique exercée par le cancer sur le tissu myéloïde.

ANÉMIE AVEC MYÉLÉMIE OU ANÉMIE MYÉLOGÈNE

Dans d'autres cas le tissu hématopoiétique n'assiste pas impassible à la destruction du tissu noble de la moelle osseuse. C'est dans ces cas qu'apparaissent dans le sang des éléments anormaux des globules rouges nucléés, des myélocytes.

Nous avons vu qu'on constate alors dans la cavité médullaire l'existence de larges îlots de moelle rouge cerise bordés de masses cancéreuses. Cette moelle rouge est le siège d'une intense activité hématopoiétique. Le foie, la rate peuvent être le siège d'une intense réaction myéloïde. On a décrit dans ces carcinoses généralisées, les plus beaux exemples d'hématopoïèse vicariante de la rate (FRESE en 1900) et du foie (ASKANAZY, 1904). Pour de nombreux auteurs cette hématopoïèse anormale de la moelle, du foie, de la rate est une hématopoïèse compensatrice secondaire à l'anémie, véritable réaction de défense.

En réalité cette hématopoïèse anormale peut précéder l'anémie. Nous avons rapporté une observation de ROHR et HEGGLIN dans laquelle il existait une myélémie sans anémie.

De plus le terme compensation est imprécis et inexact

car ni le travail des os longs, ni l'activité myéloïde de la rate et du foie ne peuvent empêcher la progression de l'anémie. Par quel mécanisme les cellules cancéreuses intramédullaires provoquent-elles cette érythropoïèse anormale. Par voisinage agissant comme une véritable épine irritative intramédullaire qui expliquerait bien le mécanisme intime du réveil hématopoiétique. Mais il est probable que d'autres facteurs endocriniens ou chimiques jouent également un rôle (DUCUNG).

Le résultat de cette hématopoïèse dite de secours est l'apparition en grand nombre dans le sang circulant de globules rouges nucléés ; de globules rouges jeunes et de myélocytes. ASKANAZY, en 1904 et MOZER, en 1907, ont montré que cette hématopoïèse compensatrice de la rate et du foie n'est possible que dans les cas où la moelle est détruite par des causes non toxiques ou des métastases cancéreuses.

Si en effet une cause générale (infection ou intoxication) atteint le tissu myéloïde celui-ci est lésé dans son ensemble et la capacité latente d'hématopoïèse de la rate et du foie est touchée au même titre que celle de la moelle.

L'hématopoïèse ne peut donc se réfugier dans d'autres organes de suppléance qu'à la suite d'une destruction purement locale et accidentelle d'une partie de la moelle et à condition que soit conservée l'intégrité fonctionnelle générale de l'appareil hématopoiétique.

C'est dans ces cas seulement que le foie et la rate peuvent reprendre leur état foétal et donner à l'anémie son caractère métaplastique. Une autre preuve de l'origine purement médullaire de ces anémies est l'absence d'hémossidérose. Dans le foie et la rate il n'existe dans la plupart des observations aucune trace de destruction globulaire.

Mais cette hématopoïèse n'est pas seulement une hématopoïèse de secours fabriquant des globules rouges et leucocytes pour remplacer les éléments sanguins détruits ou non produits par la moelle normale. C'est une hémato-

poièse anormale, une dyshématopoièse comme l'ont très bien appelée PARMENTIER et CHABROL.

Le résultat de cette hématopoièse anormale est le passage dans le sang d'éléments jeunes qui normalement ne quittent pas la moelle. On peut expliquer ce fait par l'anémie en disant qu'ils quittent primitivement la moelle pour compenser le manque de globules rouges normaux anucléés. Cette explication ne nous semble pas satisfaisante. En effet si dans l'anémie pernicieuse par exemple on peut voir quelques hématies nucléées, celles-ci sont toujours en très petit nombre alors que dans les tumeurs métastatiques des os elles sont souvent en très grand nombre et que leur apparition peut précéder l'anémie.

On peut penser que les foyers anormaux d'hématopoièse médullaires ou extramédullaires produisent des éléments rouges et blancs qui n'arrivent jamais à maturité et c'est pourquoi ils apparaissent dans le sang sous forme d'éléments jeunes.

On peut penser aussi que le cancer trouble une des fonctions de la moelle qui est de retenir les éléments jeunes, trouble dans son fonctionnement le filtre du sang que constitue le tissu réticulo-endothélial de la moelle osseuse, qu'il modifie ce que ROCH et MAYER ont appelé le seuil d'élimination des éléments médullaires du sang, ou encore le pouvoir d'émission des éléments sanguins de la moelle elle-même (Ch. AUBERTIN et R. LÉVY).

Enfin signalons qu'on a pu soutenir que le décollement physiologique des globules dépend de façon essentielle de la composition du stroma. Le cancer agit peut-être en modifiant cette composition.

POUR LEHNDORFF, de Vienne, l'anémie n'est pas le fait primitif. Il interprète l'érythroblastémie comme la manifestation d'une variation, d'une vraie mutation des organes érythropoïétiques. Les érythroblastes sont des éléments anormaux résultant d'une mutation. La variation constitutionnelle consiste dans l'incapacité de la moelle osseuse à faire mûrir les érythrocytes jusqu'au disque sans noyau ou bien dans l'incapacité de retenir les cellules

jeunes. L'apparition d'une énorme quantité d'érythroblastes ne dépend ni d'une augmentation de l'appel de la circulation, ni d'une tendance réparatrice exagérée, mais c'est la manifestation d'une érythropoïèse altérée par mutation.

D'après un vieux dogme hématologique l'apparition d'érythroblastes est regardée toujours comme un symptôme d'une moelle forte et saine et à tendance réparatrice intense. Tout le monde suppose que l'anémie est le fait initial mais l'érythroblastose peut précéder l'anémie.

Ceci est vrai pour les érythroblastes de l'enfant et de l'adulte.

LEHNDORFF a émis cette interprétation de passage des éléments rouges nucléés dans le sang circulant au sujet des érythroblastoses de l'enfant (Icter gravis, *Anœmia congenital*), de l'adulte (anémie hémolytique, anémie à cellules falciformes, maladie érythroblastique). Il ne parle pas des cas d'ostéose cancéreuse.

Une des observations de ROHR et HEGGLIN (n° XII) semble confirmer cette hypothèse dans un cas de carcinomatoses osseuse.

Il s'agissait d'un cas de cancer du poumon avec généralisation à tout le système osseux avec métaplasie myéloïde de la rate. Il n'y avait pratiquement pas d'anémie. Il existait 84 % d'hémoglobine, 4.400.000 hématies, une valeur globulaire de 0,95 et cependant il existait déjà 9 % de métamyélocytes et de myélocytes et quelques normoblastes.

Telles sont les différentes hypothèses que l'on peut formuler au sujet de la pathogénie des anémies myélogènes des tumeurs cancéreuses métastatiques ostéo-médullaires.

Un fait reste tout à fait obscur : pourquoi certains cancers métastatiques provoquent-ils l'apparition d'une érythropoïèse anormale dans la moelle, la rate, alors que d'autres ne la provoquent pas. Myélophthisie, myélotoxicose sont des mots qui cachent notre ignorance.

TRAITEMENT

Un seul traitement peut permettre d'agir sur les métastases ostéo-médullaires : la roentgenthérapie.

Son efficacité est d'ailleurs assez discutée ; les résultats obtenus sont très différents suivant les auteurs.

BÉCLÈRE a signalé les excellents effets de la radiothérapie sur les douleurs, sur la recalcification. Il faut s'efforcer de³ faire rapidement le diagnostic de métastases osseuses pour les traiter le plus tôt possible. PFAHLER et O'BOYLE, HOLMES, SOUQUES, SICARD, HAGUENEAU et COSTES, BELOT, SALOMON, AUFSES, ont obtenu des résultats sur les douleurs, parfois une certaine recalcification.

Dans certains cas même la radiothérapie semble avoir permis une certaine survie des malades.

Le processus cancéreux étant généralisé à tout le système osseux il était logique de tenter une irradiation de tout le corps. On peut réaliser cette irradiation généralisée par la téléroentgenthérapie.

Nous avons fait faire chez notre malade B... (obs. n° I) 8 séances de téléradiothérapie, une séance tous les deux jours. Il a reçu 1200 R sur un champ et 900 R sur un autre champ. Cette thérapeutique semble avoir fait rapidement disparaître les douleurs au niveau du bassin. Mais elles furent sans action sur les douleurs des membres supérieurs. Nous n'avons noté aucune modification osseuse radiologiquement visible.

Par contre récemment MM. TRÉMOLIÈRES et MALLET ont rapporté une très belle observation d'ostéose cancéreuse diffuse considérablement améliorée par la téléradiothé-

rapie. Ces auteurs ont associé à ce traitement des injections de calcium et de la vitamine D par ingestion.

Sous l'influence de cette thérapeutique ils assistèrent à une véritable transformation de la malade.

Les douleurs atroces disparurent. La malade put de nouveau vaquer à ses occupations alors qu'elle était immobilisée au lit. Ils constatèrent une recalcification manifeste des lésions osseuses. La tumeur du sein diminua de volume.

TRÉMOLIÈRES et MALLET pensent que la téléroentgenthérapie n'a pas seulement des effets tissulaires mais aussi des effets glandulaires agissant sur l'hypophyse, la surrénale, l'ovaire, les parathyroïdes.

Cette méthode ne pourra d'ailleurs être utilisée que dans certains cas. Une anémie trop importante pourrait rendre dangereuse les irradiations généralisées.

On pourra cependant poser des indications assez larges puisqu'il s'agit d'une maladie d'évolution fatale et contre laquelle aucune autre thérapeutique ne s'est montrée efficace.

On devra faire des examens de sang répétés ; on associera un traitement antianémique, extrait de foie ou de muqueuse gastrique, transfusions sanguines.

La radiothérapie localisée ou mieux la téléroentgenthérapie se montre quelquefois efficace sur les ostéoses cancéreuses.

Dans certains cas, et en particulier dans les formes condensantes, elle semble ne donner aucun résultat.

L'utilité du traitement préventif des métastases par la radiothérapie post-opératoire est très discutée. La plupart des auteurs s'abstiennent après l'intervention.

OBSERVATIONS

ANÉMIE AVEC MYÉLÉMIE

OBSERVATION I. — *Service du Docteur AUBERTIN.*

M. B... G., vient consulter à l'hôpital de La Pitié, le 5 février 1937, dans le service du Docteur AUBERTIN.

Agé de 50 ans, M. B... accuse depuis un an environ des douleurs assez vives, intermittentes siégeant au niveau du bassin, des membres inférieurs, au niveau du thorax.

Ces douleurs à type d'élançement, de constriction, subissent des paroxysmes dont l'intensité a obligé le malade à interrompre son travail.

Il se plaint également d'anorexie. Il présente de la dyspnée à la marche. Enfin depuis trois mois environ il a constaté l'apparition d'une adénopathie inguinale droite, non douloureuse.

Par l'interrogatoire on apprend qu'un médecin a constaté l'existence d'une hypertension, 23 de maxima.

A l'âge de 25 ans, M. B... a fait un érythème noueux. On ne retrouve aucun autre antécédent pathologique. Il est marié, père d'une fille bien portante.

EXAMEN :

Le malade est de forte corpulence, mais il a beaucoup maigri sans qu'il soit possible de préciser l'importance de cet amaigrissement. Le faciès est pâle.

La polypnée est évidente, elle s'exagère au cours des mouvements.

Le pouls est régulier, bien frappé, mais très rapide, 140. La T. A. est à 37-38 au Vaquez.

L'auscultation du cœur à la pointe décèle un bruit de galop gauche. A la base, le 2^e bruit est un peu claqué.

A l'auscultation des poumons, on note aux bases quelques râles sous-crépitaux.

Le foie est gros, débordant les fausses-côtes de trois travers de doigt. Sa surface est lisse. Il est dur, légèrement douloureux.

La rate est percutable sur trois travers de doigt. En inspiration profonde, on accroche son pôle inférieur. Cette manœuvre est légèrement douloureuse.

On remarque l'existence d'une adénopathie inguinale droite. Il existe surtout deux gros ganglions inguinaux à la base du triangle de Scarpa, de la grosseur d'une noix. Ces ganglions sont très durs. Ils sont indolores, assez mobiles, sans périadénite.

Du côté gauche, quelques ganglions petits, d'apparence banale. L'examen neurologique ne révèle rien d'anormal.

Le malade accuse spontanément des douleurs au niveau du thorax, et on constate à la palpation l'existence de points douloureux à la pression au niveau de l'articulation sacro-iliaque droite, au niveau de l'ischion droite et du sternum.

Examen des urines : albumine : traces ; sucre : 0.

Urée sanguine : 0,40.

On conclut à la suite de ce premier examen à l'existence d'une insuffisance ventriculaire gauche chez un hypertendu ancien, et l'on décide l'hospitalisation pour faire une cure d'ouabaïne.

Le matin même le malade reçoit une injection de 1/4 mmgr.

L'orthodiagramme montre l'existence d'une grosse dilatation du ventricule gauche avec une aorte large (32 mm.) et sombre.

L'électrocardiogramme est normal.

Les douleurs osseuses, l'adénopathie inguinale, la splénomégalie ne pouvaient être expliquées par l'insuffisance cardiaque.

C'est l'examen du sang qui, avant toute autre exploration, permet de faire le diagnostic.

Numération globulaire du 5 mai 1937 :

Hémoglobine : 75 % ;

Hématies : 3.300.000 ;

Leucocytes : 9.000 ;

Valeur globulaire : 1,13.

Hématies nucléées.

Normoblastes : 10 pour 100 leucocytes.

Pas d'anisocytose, pas de poikilocytose.

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles : 48 % ;

Poly éosinophiles : 2 % ;

Lymphocytes : 1 %.
Grands lymphocytes : 6 %.
Moyens mononucléaires : 31 %.
Grands mononucléaires : 4 % ;
Myélocytes : 6 % ;
Métamyélocytes : 1 %.
Cellule jeune : 1 %.

Il s'agit donc d'une anémie légère avec myélémie (présence d'un grand nombre d'hématies nucléées, de quelques myélocytes). Cette formule si particulière permet à M. AUBERTIN d'affirmer l'existence de métastases ostéo-médullaires.

On recherche un néoplasme latent.

Le corps thyroïde est de volume et de consistance normal.

Le toucher rectal montre l'existence d'une prostate augmentée de volume, bosselée et très dure, et nous pensons qu'il s'agit d'un néoplasme de la prostate.

Le malade n'accuse aucun trouble urinaire.

Les radiographies du squelette montrèrent l'existence de métastases multiples au niveau du bassin, des côtes et de la colonne dorso-lombaire. Le reste du squelette était normal.

Le bassin est le siège de foyers d'opacification discrète d'une part et de densifications accentuées d'autre part.

Les premiers forment des taches plus ou moins arrondies, aux contours estompés (ne donnent cependant pas à l'os un aspect ouaté ou colonneux). Ils siègent à droite sur la branche ischio-pubienne, la base de l'ilion (quelques taches se dessinent également sur le col et la tête du fémur). A gauche, ils occupent le pourtour de la cavité cotyloïde.

Les densifications accentuées affectent la partie supérieure du sacrum, en particulier l'aileron sacré gauche. A leur niveau, l'opacité est telle que la structure osseuse a complètement disparu.

Au niveau du rachis et des côtes la densité osseuse est accrue et la structure osseuse est estompée. Cet aspect est léger, à peine sensible, sauf pour les sept dernières vertèbres dorsales et la première vertèbre lombaire : là l'augmentation de la densité osseuse est nette et donne aux vertèbres un aspect uniforme avec disparition du dessin osseux.

Biopsie d'un ganglion :

La biopsie d'un ganglion inguinal droit affirma l'existence d'un épithélioma cylindrique d'origine glandulaire sans permettre cependant d'affirmer avec certitude son siège.

L'examen a été fait par le Docteur DELARUE de l'Institut du cancer de Villejuif.

Epithélioma cylindrique typique formé de tubes juxtaposés centrés par une cavité très petite et revêtue par un épithélium cylindro-cubique. Toutes ces formations sont séparées par un stroma peu dense grêle à réaction inflammatoire subaiguë.

L'origine de la tumeur métastatique ne peut être précisée avec exactitude. Elle rappelle cependant par beaucoup de points celle d'un épithélioma thyroïdien.

Recherches complémentaires :

Albumose de Bence Jones : néant.

Albumines du sang :

Réfractométrie : 79,5 ;

Protides : 72,2.

Sérine : 41,8.

Globuline : 30,4.

Rapport sérine/globuline = 1,37.

Azote non protéique : 0,34 ;

Calcémie : 94 mmgr.

Donc légère diminution de la sérine avec diminution du rapport sérine/globuline.

La ponction sternale fut pratiquée avec l'aiguille de Mallarmé le 10 février 1937 : Le myélogramme montre une grande activité de la moëlle osseuse avec une forte poussée érythroblastique :

Polynucléaires neutrophiles : 16 % ;

Polynucléaires éosinophiles : 1 % ;

Promyélocytes : 3 % ;

Myélocytes neutrophiles : 7 % ;

Myélocytes éosinophiles : 1 % ;

Métamyélocytes neutrophiles : 4 % ;

Cellules souches : 2 % ;

Monocytes : 2 % ;

Lymphocytes : 4 % ;

Proérythroblastes : 17 % ;

Erythroblastes : 43 %.

Rapport granulocytes/érythrocytes = 0,66.

ÉVOLUTION :

Le malade reçut du 5 au 10 février six injections d'ouabaïne. Il absorbe *per os* chaque jour deux ampoules d'un extrait de foie. Sa température est légèrement dénivelée. Elle est à 38, 38°₂ le soir.

Sa dyspnée diminue. Son pouls reste rapide, à 120, 130.

Dates	5/2	18/2	3/3	11/3	16/3	23/3	1/4
Hémoglobine	75%	75%	80%	75%	75%	70%	70%
Hématies	3300000	3750000	3070000	2990000	3070000	2670000	2530000
V.globulaire	1,13	1,19	1,30	1,25	1,21	1,31	1,38
Leucocytes	9000	9900	9000	5400	7800	6600	6600
Poly neutro	48%	45%	44%	55%	58%	60%	64,5%
Poly éosino	2%	2%	1	1	1	2	0
Poly baso.	0	1	1	0	1	1	2
Lymphocytes	1	0	1	2	2	3	5
Grands lympho	6	4	3	2	4	3	3
Moyens meno	31	38	39	28	24	21	14,5
Grands mono	4	5	4	4	3	3	2,5
Myélocytes	6	4	5	5	6	6	7,5
Métamyélocytes	1	0	1	1	0	1	0,5
cellules jeunes	1	1	1	2	1	0	0,5
Hématies nucléées	10	16	15	12	10	8	2,5

Le bruit de galop persiste.

On décide de faire pratiquer des séances de téléradiothérapie. Du 25 février au 12 mars, en huit séances faites tous les deux jours, il reçoit 1.200 R sur un champ, 900 R sur un autre champ.

Les douleurs au niveau du bassin disparaissent assez rapidement.

Mais il accuse des douleurs violentes au niveau du membre inférieur gauche, du thorax, des membres supérieurs. Ces douleurs nécessitent des injections quotidiennes de morphine.

Un mois après son entrée à l'hôpital la dyspnée réapparaît, les urines sont rares. Une nouvelle série d'ouabaine est pratiquée.

Le 23 mars, on perçoit l'existence d'un petit foyer de râles fins à la base droite. La température est élevée, oscillante entre 38°5 et 39°5 pendant plusieurs jours.

La défaillance cardiaque plus difficilement réductible nécessite jusqu'à la sortie de l'hôpital, deux nouvelles séries d'ouabaine.

Des examens de sang successifs furent pratiqués pendant son séjour à l'hôpital. Les résultats en sont réunis dans le tableau ci-joint.

Les hématies nucléées sont représentées par des normoblastes de tailles diverses. Nous n'avons trouvé aucun mégakaryocyte.

Sur les premières lames il n'existait pas d'anisocytose, pas de poikilocytose.

Par contre, sur les lames des 16 mars, 23 mars et 1^{er} avril, il existe de l'anisocytose, de la poikilocytose et de la polychromatophilie.

Le 5 avril : temps de saignement : 3 minutes ; temps de coagulation : 11 minutes ; rétraction du caillot normale. Plaquettes sanguines : 200.000.

Après deux mois de séjour à l'hôpital le malade rentre chez lui le 2 avril.

Il reste pâle, dyspnéique, les douleurs au niveau des membres, du thorax persistent nécessitant les injections quotidiennes de morphine. Il devait mourir un mois plus tard. L'autopsie n'a pas été possible.

Cette observation est intéressante pour plusieurs raisons :

1° Le diagnostic de métastases cancéreuses de la moelle osseuse a pu être soupçonné presque uniquement après l'examen de la formule sanguine, montrant l'existence d'une anémie modérée mais avec myélémie. Le chiffre des hématies nucléées étant relativement plus important que celui des myélocytes. Les douleurs osseuses, la splénomégalie complétaient ce syndrome ;

2° La latence absolue du cancer primitif ;

3° La calcémie normale ;

4° La diminution légère du rapport sérine/globuline ;

5° L'inefficacité de la téléradiothérapie.

OBSERVATION II. — *Service du D^r LOEDERICH (Necker).*

Mme M..., manutentionnaire, âgée de 48 ans, entre à l'hôpital Necker dans le service du Docteur LOEDERICH, le 12 janvier 1937. Elle présente une profonde atteinte de l'état général. Elle accuse des douleurs intenses au niveau des membres supérieurs, au niveau du thorax, de la colonne vertébrale.

Par l'interrogatoire, on apprend que Mme M... est mariée, qu'elle n'a jamais eu d'enfants. Ses parents sont décédés. Elle a une sœur bien portante.

Elle-même a toujours eu une excellente santé.

En janvier 1936, apparaissent les premières manifestations de sa maladie.

Au cours d'un effort, elle ressentit une violente douleur au niveau de l'épaule gauché. Son médecin fit le diagnostic de rhumatisme.

En septembre, elle présenta une affection pulmonaire aiguë avec fièvre, petite hémoptysie. Son médecin traitant fit le diagnostic de congestion pulmonaire.

Au mois d'octobre, Mme M... remarqua l'augmentation de volume de la clavicule gauche. Elle ressentit quelques douleurs à ce niveau. De même, elle constata l'augmentation de volume de son sein droit sans ressentir à ce niveau aucune douleur.

Mais après janvier, son état général s'est considérablement altéré, elle a maigri de plus de 10 kgs. C'est pourquoi elle décide de rentrer à l'hôpital Necker, le 12 janvier 1937.

On se trouve en présence d'une femme très amaigrie, très pâle, la peau et les muqueuses sont décolorées.

D'emblée, on est frappé par l'augmentation de volume du sein droit. Il est le siège d'un œdème important. Le mamelon est rétracté.

A la palpation, on perçoit dans le cadran inféro-interne une masse de la grosseur d'une noix environ, masse mal limitée, très dure, indolore. Elle se prolonge vers l'aisselle par un cordon dur, non douloureux. Il n'existe pas d'adénopathie ni dans l'aisselle, ni dans le creux sus-claviculaire, ni sur la paroi thoracique.

Cliniquement, il s'agit certainement d'une tumeur maligne du sein droit.

L'examen de la colonne vertébrale révèle l'existence d'une importante cyphose dorso-lombaire à grande courbure. La malade accuse dès douleurs à ce niveau, mais la palpation n'est pas douloureuse. La clavicule gauche est très augmentée de volume au niveau de son

segment interne. Le diamètre à ce niveau est environ le double de celui de la clavicule droite. Cette clavicule est dure, non crépitante, indolore. La clavicule droite semble également un peu élargie. On note au niveau de son bord supérieur dans sa partie externe l'existence de deux petites exostoses.

La palpation du reste du squelette ne révèle rien d'anormal.

Appareil pulmonaire : Il existe une matité franche au niveau de la base droite. Une diminution de la respiration à ce niveau.

Une ponction exploratrice ne ramène aucun liquide.

L'auscultation du cœur est normale. La tension artérielle est de 15-9 au Vaquez.

À l'examen de l'abdomen, il n'existe pas d'ascite. Le foie est de volume normal. La rate est percutable sur trois travers de doigt. Elle est palpable en inspiration profonde.

L'examen du système nerveux ne révèle rien d'anormal. Les réflexes tendineux sont normaux. Il n'existe pas de Babinski. La sensibilité est normale.

Signalons enfin qu'il existe de l'œdème blanc des membres inférieurs. Un œdème plus léger des membres supérieurs.

Un examen des crachats montre l'absence de Bacilles de Koch.

Une urée sanguine faite le 22 janvier donna le chiffre de 0,75.

Au point de vue *hématologique*, signalons que la malade a présenté plusieurs épistaxis. On note l'existence d'ecchymoses au niveau des traces de piqûres. Il n'y a pas de signe du lacet. Le temps de coagulation est de 15 minutes ; le temps de saignement est normal, trois minutes.

Numération globulaire, le 19 janvier 1937 :

Hémoglobine : 40 % ;

Hématies : 2.310.000 ;

Leucocytes : 9.406 ;

Valeur globulaire : 0,86.

Formule leucocytaire :

Poly neutrophiles : 36 % ;

Poly éosinophiles : 3 % ;

Poly basophiles : 2 % ;

Grands mononucléaires : 1 % ;

Moyens mononucléaires : 16 % ;

Lymphocytes : 28 % ;

Formes de transition : 8 % ;

Myélocytes neutrophiles : 5 % ;

Grands lymphocytes : 1 % ;

Hématies nucléées : 8 pour 100 leucocytes.

Ce sont uniquement des *normoblastes*.

La radiographie de tout le squelette montra des lésions extrêmement importantes :

Vertèbres : Il existe une cyphose très marquée. Le contour des vertèbres est normal, mais les 7°, 8°, 9° et 10° vertèbres dorsales présentent un aspect pommelé avec des zones claires et des zones sombres irrégulièrement réparties dans la vertèbre.

Bassin : Les ailes iliaques, les branches ischio-pubiennes, ilio-pubiennes, le sacrum sont le siège d'importantes lésions, sous forme de très nombreuses petites plages arrondies ou ovalaires plus claires que l'os normal.

Extrémité supérieure des fémurs, même aspect pommelé.

Extrémité supérieure des humérus : aspect identique mais moins marqué qu'au niveau des fémurs.

Clavicules : Les extrémités internes des deux clavicules sont presque invisibles sur les radiographies. On ne voit qu'un mince liséré périphérique.

Les radios du crâne, des côtes, des avant-bras, des jambes, des diaphyses fémorales et humérales, des mains et des pieds, sont normales.

La radiographie thoracique montre l'existence d'une ombre hilaire droite arrondie de la grosseur d'une petite mandarine.

Une biopsie de la tumeur du sein est faite le 2 février 1937.

Prélèvement très superficiel ne montrant que sous un épithélium de surface atrophique un derme très scléreux présentant autour des vaisseaux de petits îlots inflammatoires. A signaler la présence de lobules glandulaires à type sudoripare et d'une plaque malpighienne isolée dans le derme qui peut être une incidence de coupe.

Un certain nombre d'autres examens furent pratiqués.

Dans les urines, ni sucre; ni albumine, pas d'albuminose de Bence Jones. Calcémie : 113 mmgr. Lipides totaux : 11,75. Le Bordet-Wassermann négatif.

La ponction médullaire a été tentée Au niveau du sternum la ponction ne ramena que du sang.

On ponctionna au niveau de la clavicule gauche en pleine tuméfaction, on ne ramena encore que du sang.

La ponction d'ailleurs provoqua une petite hémorragie nécessitant une compression prolongée.

D'autres numérations sanguines furent pratiquées :

Le 9 avril 1937 :

Hématies : 1.760.000 ;

Leucocytes : 19.200 ;

Hémoglobine : 40 % ;

V. G. = 1,17 ;

Poly neutrophiles : 53 % ;

Poly basophiles : 1 % ;

Moyens mono : 12 % ;

Lymphocytes : 10 % ;

Formes de transition : 3 % ;

Cellules nucléées : 2 % ;

Myélocytes neutro : 9 % ;

Hématies nucléées : 45 pour 100 leucocytes.

On note l'existence d'anisocytose, de poikilocytose.

Le 28 avril 1937 :

Hémoglobine : 60 % ;

Hématies : 2.220.000 ;

Leucocytes : 19.600 ;

Poly neutro : 70 % ;

Poly éosinophiles : 3 % ;

Poly basophiles : 4 % ;

Moyens mononucléaires : 7 % ;

Lympho : 6 % ;

Formes de transition : 3 % ;

Myélocytes neutro : 5 % ;

Cellules souches : 2 %.

Il existe 118 % d'hématies nucléées.

La malade a reçu chaque jour une injection d'un extrait de foie. Des transfusions ont été faites :

Le 10 avril : 200 cc. ; le 14 avril : 200 cc. ; le 19 avril : 150 cc. ; le 27 avril : 200 cc.

Malgré une légère augmentation du chiffre des globules rouges, la cachexie s'accroît et la malade meurt le 7 mai 1937.

L'autopsie n'a pu être pratiquée.

Malgré l'absence de vérification anatomique, on peut conclure à l'existence de métastases médullaires diffuses siégeant au niveau de la ceinture scapulaire, de la colonne dorsale, du bassin. Métastases secondaires à un cancer du sein.

Cette observation présente quelques particularités :

L'anémie avec myélémie et un chiffre d'hématies nucléées ayant atteint 45 %. Quelques phénomènes hémorragiques, avec épistaxis, ecchymoses au niveau des piqûres, un temps de coagulation prolongé. Au point de vue osseux l'existence de déformations palpables au niveau des clavicules et de la colonne vertébrale.

OBSERVATION III. — BEN RAIS (Résumé).

Une femme de 54 ans a été opérée il y a 2 ans pour un cancer du sein. Elle entre à l'hôpital dans un état grave. Elle présente une anémie importante, une grosse atteinte de l'état général.

Il existe une splénomégalie manifeste, aucune atteinte ganglionnaire.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies : 1.580.000 ;
Hémoglobine : 37 % ;
Valeur globulaire : 1,18 ;
Leucocytes : 11.000 ;
Polynucléaires neutrophiles : 48 % ;
Grands mononucléaires : 2 % ;
Moyens mononucléaires : 20 % ;
Lymphocytes : 15 % ;
Myélocytes : 15 % ;
Hématies nucléées : 37 % des éléments nucléés.

Anisocytose, poikilocytose, métachromisie.

La malade meurt rapidement sans qu'on ait pu faire de radiographies du squelette.

AUTOPSIE :

Le foie (1.250 gr.) gros et scléreux, pas de véritable noyau néoplasique.

La rate, 800 gr., scléreuse, plus claire que normalement, il existe de grandes travées scléreuses avec par places de petites taches blanchâtres. Pas de noyau néoplasique véritable.

Corps vertébraux : la moelle osseuse est anormale ; jaunâtre parsemée de traînées plus claires qui rappellent l'infiltration splénique et hépatique. Pas de véritable nodule de généralisation. Macroscopiquement, il n'y avait pas de moelle rouge.

Fémur : Pas de grosse déformation ; pas de nodule néoplasique. Le diamètre de l'os paraît normal mais l'épaisseur de la couche compacte paraissait diminuée et dans la cavité médullaire agrandie la moelle n'est pas rouge, mais jaunâtre avec des traînées blanchâtres venant jusque dans la couche osseuse compacte et qui ressemblait à l'infiltration néoplasique du foie, de la rate et des corps vertébraux.

Manubrium sternal, même infiltration néoplasique sans moelle rouge.

Radio post-mortem.

Disques intervertébraux intacts, quelques ostéophytes.

Corps vertébraux modifiés : aplatis, légèrement cunéiformes.

La moelle osseuse n'est pas homogène, plages claires presque géodiques — double processus de raréfaction et d'ostéogénèse.

Fémur : raréfaction osseuse, décalcification avec géodes.

Anatomie pathologique (ovaires, poumons, foie, rate, ganglions médiastinaux ; moelle osseuse, corps vertébraux) :

Noyaux métastatiques type pseudo-globulaire.

Dans le foie, pas de noyaux métastatiques.

Dans chaque espace porte envahissement à la fois par un stroma fibreux et par des boyaux néoplasiques disséminés.

Les éléments néoplasiques (cellules isolées ou groupées, pseudo-glandulaires) semblent s'infiltrer par voie capillaire entre les travées hépatiques plus ou moins écrasées et qui disparaissent par places.

Dans les capillaires : hématies nucléées, mais pas de foyers d'érythropoïèse.

Les ganglions médiastinaux sont envahis directement par le cancer. Les follicules sont hyperplasiés. On ne peut pas parler de réaction myéloïde, mais très nombreux macrophages surchargés de graisses pigmentaires. Il ne s'agit pas d'anthraxose, mais de surcharge pigmentaire.

Rate : Sur la capsule épaissie le parenchyme est complètement remplacé par un stroma fibreux contenant des formations épithéliomateuses pseudo-glandulaires. On ne retrouve ni follicules, ni cordons.

Sur l'autres coupes au milieu de l'envahissement néoplasique, follicules très altérés ou en dehors des lymphocytes on aperçoit quelques polynucléaires, des myélocytes dont quelques éosinophiles.

Sur un seul des prélèvements correspondant à un point où la rate est vraiment rougeâtre, grandes nappes formées de globules rouges anucléés, colorés les uns d'une façon exagérée, les autres restés très pâles, des globules rouges nucléés de toutes les tailles, normoblastes et mégalo blastes, des myélocytes. Mais dans ce foyer d'hématopoïèse, il ne s'agit pas de réaction myéloïde, ce qui frappe, c'est la prédominance de l'érythropoïèse.

Il y a surcharge pigmentaire nette mais pas aussi intense que pouvait le faire soupçonner le degré d'anémie.

Les coupes des corps vertébraux montrent un envahissement discret du périoste paraissant venir de la profondeur de la moelle par le néoplasme. Le processus de raréfaction osseuse est très intense. La substance médullaire a complètement disparu remplacée par un stroma fibreux, extrêmement dense où sont disséminées des formations néoplasiques parfois du type pseudo-glandulaire.

A la périphérie, quelques petits trabécules en voie de destruction.

En recherchant bien, nous avons trouvé un ou deux foyers mi-

croscopiques de moelle osseuse jouant un rôle hématopoiétique. Nous avons mis en évidence des formations myéloïdes nettes avec myélocytes neutrophiles et éosinophiles des petits mononucléaires non granuleux, des globules nucléés, normoblastes et mégaloblastes, quelques mégacaryocytes, des macrophages avec surcharge pigmentaire. Au milieu de ces centres hématopoiétiques des éléments néoplasiques avec noyaux monstrueux, anarchie cellulaire, isolés ou groupés en amas avec contact même des éléments sanguins.

OBSERVATION IV. — CARNOT, H. BÉNARD et BOLTANSKI (Résumé).

Anémie pernicieuse hémorragipare (grosse réaction myéloïde de type métaplastique) au cours d'un ulcère cancérisé de l'estomac.

Mme C..., âgée de 27 ans, entre à l'hôpital pour des métrorragies, des épistaxis. Elle présente du moéléna.

Elle est pâle, ses muqueuses sont décolorées.

Le foie et la rate sont de volume normal.

L'examen de sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 1.352.000 ;

Globules blancs : 19.000 ;

Polynucléaires neutro : 57 % ;

Grands mono : 1,5 % ;

Moyens mono : 8 % ;

Lymphocytes : 17 % ;

Myélocytes : 12,5 ;

Cellules souches : 4 ;

Hématies nucléées : 28 pour 100 leucocytes.

Parmi ces hématies nucléées, il existe 19 normoblastes acidophiles, 2 normoblastes polychromatophiles, 2 mégaloblastes acidophiles, 3 mégaloblastes polychromatophiles, 1 hématie primordiale à protoplasme basophile.

Le temps de saignement est de 11 minutes.

L'autopsie de cette malade révéla l'existence d'un ulcère cancérisé de l'estomac au niveau de la petite courbure. La rate était petite, mais il existait une grosse hyperplasie pulpaire. Présence de pigment ferrique en quantité modérée.

Au niveau des poumons, il existait une véritable granulie cancéreuse.

La moelle osseuse fut étudiée sur un frottis de moelle costale : Il existait une grosse prédominance des myélocytes ; de nombreux érythroblastes (normoblastes), quelques mégaloblastes.

Malheureusement, il n'a pas pu être fait de radiographie. Les autres os n'ont pu être explorés.

Les auteurs concluent en disant qu'on peut soupçonner l'existence de métastases osseuses en raison de l'énorme réaction myéloïde.

Cette hypothèse est en effet très vraisemblable, les anémies cancéreuses sans métastases osseuses ne donnent jamais une telle proportion d'hématies nucléées et de myélocytes.

OBSERVATION V. — R.-S. MACH et F. KLAGES.

Il s'agit d'une femme de 63 ans envoyée le 23 novembre 1929 pour rhumatisme.

Elle accuse des douleurs au niveau des membres dans la région lombaire. Elle est très fatiguée, présente des vertiges, doit garder le lit depuis plusieurs mois. C'est une malade amaigrie, très pâle.

A l'examen, on constate l'existence d'une petite tumeur du sein droit. Tumeur très dure, adhérente à la peau avec rétraction du mamelon. Il existe de petites nodosités grisâtres dans la région épigastrique.

On note l'existence d'hémorragies en nappe au niveau des gencives.

Le foie est normal, la rate non palpable est perceptible sur trois travers de doigt.

Le B. W. est négatif. L'urée sanguine de 1 gr. 30 ; la glycémie à 1 gr. 12.

Les différents examens du sang donnent les résultats suivants :

	23 décembre	25 décembre	27 décembre
Globules rouges	1.286.370	1.155.000	1.2605.000
Hémoglobine	34 %	31 %	30 %
Valeur globulaire	1,42	1,34	1,31
Leucocytes	31.560	27.000	32.250
Poly neutro	32 %	33 %	27 %
Poly éosino	3	2	4
Poly baso	0	0	0
Myélocytes neutro	29 %	33 %	31 %
Lymphocytes	26 %	17 %	29 %
Grands monos	8 %	11 %	8 %
Forme de passage	2 %	4	1
Globules rouges nucléés			
pour 100 leucocytes	80 %	140	150
G. R. nucléées par mm ³			
G. R. nucléées par mm ³ sang	24.800	37.800	48.370

Sur 100 globules rouges nucléés il y a environ 80 normoblastes et 20 mégalo blastes et macroblastes.

Légère anisocytose, poikilocytose et polychromatophilie. — Présence de corpuscules de Jolly ; de nombreuses figures d'irritation nucléaire (noyaux en feuilles de trèfle).

Plaquettes sanguines : 59.370.

Rétraction du caillot un peu ralentie. Temps de saignement : 11 minutes ; temps de coagulation : 6 minutes. Signe du lacet négatif.

L'examen radiologique du squelette montre une infiltration néoplasique de tous les os, surtout les os du bassin et du crâne. Mais fait assez rare, même les petits os des mains et des pieds ne sont pas épargnés.

La mort survient cinq jours après son entrée à l'hôpital.

AUTOPSIE :

Dans la paroi de l'abdomen, petits nodules grisâtres.

Au niveau de la voûte crânienne : nombreux épaississements.

Dans la plèvre : nombreux noyaux disséminés.

Le foie pèse 1 kg. 350 ; à la coupe un seul foyer d'aspect carcinomateux.

La rate pèse 390 gr. A sa surface, une vingtaine de foyers gris jaunâtre.

Squelette : la calotte crânienne et les sutures sont en état d'ostéosclérose prononcée. Les côtes sont par endroits élargies sans induration et friables. Les os de la colonne vertébrale sont de consistance très ferme et de couleur grisâtre. Il n'y a pas trace de moelle rouge à leur niveau.

La couche corticale du fémur est épaissie ; sa moelle est grisâtre et indurée.

Au niveau du tibia, des zones grisâtres ostéosclérotiques et carcinomateuses alternent avec des îlots hématopoïétiques de couleur rouge cerise. Le même aspect se retrouve dans les os des avant-bras.

Diagnostic anatomique :

Carcinome squirrheux des deux seins. Métastases multiples dans la peau, le système nerveux, la dure-mère, les poumons, l'estomac, le foie, les deux surrénales, le corps utérin et les deux ovaires.

Ostéosclérose prononcée du crâne, de la colonne vertébrale et des os des extrémités. Ostéosclérose de la moelle osseuse de la colonne vertébrale et des fémurs.

Hyperplasie rouge de la moelle du tibia et des os des avant-bras. Hyperplasie rouge de la rate. Péricardite fibrino-purulente aiguë. Infarctus de la rate.

EXAMENS MICROSCOPIQUES :

Coupes seins et métastases : carcinome simple, solide, squirrheux. Foyers métastatiques du squelette. Les espaces médullaires sont transformés en moelle fibreuse contenant un grand nombre de foyers carcinomateux.

Les trabécules osseuses sont très oblitérées et en partie nécrosées, entourées de larges bandes d'os néoformé. Cette transformation ostéoplastique se vit également dans l'entourage des métastases carcinomateuses. Dans les vertèbres plus de traces de moelle hématopoiétique.

Moelle osseuse : Dans les fémurs la moelle est tout à fait fibreuse sans traces d'hématopoïèse avec çà et là des nids de cellules cancéreuses. Au niveau des tibias, les îlots carcinomateux sont entourés de moelle hématopoiétique et les cellules néoplasiques voisinent avec les cellules hématogènes. Dans cette moelle rouge, il y a une augmentation des myéloblastes, promyélocytes et normoblastes. Les mégacaryocytes sont aussi très nombreux. On ne voit plus trace de moelle grasseuse ou d'éléments fibreux.

Un frottis de moelle montre une forte augmentation des cellules jeunes de la série blanche (myéloblastes et promyélocytes) et les signes d'une érythropoïèse intense (quelques myéloblastes et 2 à 4 normoblastes dans chaque champ de vue).

La rate : retour à l'hématopoïèse embryonnaire.

Le parenchyme est inondé par de grosses cellules hématogènes. On ne distingue qu'avec peine les follicules, les fibrilles du réticulum sont légèrement épaissies. Dans le filet réticulaire se loge un parenchyme riche en globules rouges et en normoblastes. Parmi les grosses cellules hématopoiétiques on reconnaît des mégaloblastes et surtout des promyélocytes.

Foie : l'hématopoïèse du foie est moins prononcée, mais dans chaque champ on constate des foyers d'hématopoïèse contenant des cellules jeunes. Il n'y a pas trace d'hémossidrose.

En résumé, il s'agit de carcinomatose secondaire de la moelle osseuse avec anémie et myélémie. Le fait particulier de cette observation est l'existence de la diffusion des métastases osseuses puisque même les extrémités sont envahies, l'intensité de la myélémie, 150 hématies nucléées pour 100 leucocytes et 31 à 33 % de myélocytes. Enfin, la transformation myéloïde de la rate, du foie et des foyers de la moelle osseuse.

OBSERVATION VI. — M. LABBÉ, R. BOULIN, L.-Justin BESANÇON,
UIRY et PETRESKO (Résumé).

— Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein.
(Société Méd. Hôp. Paris, 1^{er} juin 1931).

Il s'agit d'une femme.

Le début de l'affection semble remonter au début de l'année 1929. On constate à cette époque l'existence d'une tumeur du sein gauche inopérable.

A son entrée à l'hôpital, le 22 janvier 1931, la malade est très amaigrie, très pâle. Elle accuse depuis le 7 janvier des douleurs très vives dans la hanche droite, dans les deux membres inférieurs. Le sein gauche est bosselé, rétracté. A la palpation, on perçoit une tumeur très lisse, adhérente à la peau et aux plans profonds.

Il existe de nombreux ganglions durs dans les deux aisselles, dans le creux sus-claviculaire.

L'examen du foie, de la rate est normal.

L'auscultation des poumons est normale.

Les radiographies du squelette montrent l'existence de très nombreuses métastases.

Au niveau du crâne, nombreuses zones de décalcification, de forme irrégulière, sur les frontaux, les pariétaux, les temporaux.

Rachis : les 3, 4, 5, 6^{es} vertèbres dorsales sont le siège de nombreuses zones de décalcification.

Les disques intervertébraux sont disparus. Les quatre vertèbres apparaissent soudées en un bloc flou, incurvé à convexité droite.

Côtes : nombreuses zones de décalcification.

Bassin : nombreuses zones de décalcification sur les deux os iliaques.

Fémurs : décalcifications nombreuses sur les épiphyses supérieures. A droite, il existe une fracture sous-trochantérienne avec ascension du grand trochanter qui apparaît littéralement vidé de toute substance osseuse.

Urines : pas de sucre, pas d'albumine.

Examen du sang :

Hématies : 3.560.000 :

Leucocytes : 14.500.

Formule leucocytaire :

Myélocytes : 7 % (2 promyélo, 2 myélo neutro, 3 métamylocytes) ;

Granulocytes : 75 % (dont 16 % à noyaux, 36 % à 3 noyaux, 21 % à noyaux, 6 % à 5 noyaux) ;

Lymphocytes : 10 % ;

Monocytes : 4 % ;

Normoblastes : 5 % (3 basophiles, 2 acidophiles).

Evolution : mort le 22 février.

AUTOPSIE :

Il n'existait aucune métastase viscérale.

Au niveau du squelette les métastases sont très nombreuses : aspect de masses blanchâtres, arrondies, molles, peu adhérentes aux cavités osseuses dans lesquelles sont logés facilement, énucléables. Après extirpation, elles laissent béantes des cavités irrégulières. A leur voisinage la moelle osseuse reste rouge.

Ces lésions existent au niveau des côtes, du sternum, des vertèbres, des os iliaques, des épiphyses fémorales, de la voûte crânienne.

La base du crâne, le rocher est, à gauche, occupé par une masse néoplasique.

HISTOLOGIE :

Sein :

Epithélioma atypique.

Cellules néoplasiques très polymorphes, volumineuses, irrégulières, disposées en nodules ou en boyaux, logées dans un épais stroma conjonctif.

Nombreuses caryokynèses typiques.

Pas d'orientation sécrétrice des cellules néoplasiques.

Métastases osseuses : Les nodules osseux sont constitués par des cellules identiques à celles de la tumeur du sein, mais elles sont distribuées en nappe uniforme sans stroma conjonctif interposé.

Il n'existe pas de tissu fibreux périphérique. La généralisation néoplasique avait intéressé uniquement les zones de tissu spongieux (os plats, épiphyses fémorales, respectant le tissu compact).

Le fait est habituel et constitue même un argument en faveur de la dissémination sanguine de ces tumeurs (DELBET).

En résumé, il s'agit d'un épithélioma atypique du sein avec métastases osseuses multiples à disposition rhizomélique. Cette ostéose cancéreuse diffuse s'est accompagnée d'une anémie avec myélémie : hyperleucocytose, 7 pour 100 de myélocytes, 5 % de normoblastes.

OBSERVATION VII. — MOCQUOT, HERRENSCHMIDT et R. WORMS

Ces auteurs rapportent un cas de cancer du sein avec généralisation osseuse s'étant accompagné d'une anémie avec myélémie :

Hémoglobine : 50 %.
Hématies : 2.010.000.
Valeur globulaire : 1,25.
Leucocytes : 3.100.
Polynucléaires neutrophiles : 60,5 %.
Grands mononucléaires : 2,5 %.
Moyens mononucléaires : 20 %.
Lymphocytes : 1 %.
Myélocytes : 0,5 %.
Cellule de transition : 1.
Hématies nucléées : 17,5 %.

L'autopsie confirma l'envahissement osseux par le cancer.

Le foie et la rate étaient très augmentés de volume.

Il existait de nombreux noyaux cancéreux dans ces organes.

La calcémie avait été dosée ; elle avait varié de 0,115 à 0,152.

Il s'agissait donc d'un cas de métastases osseuses multiples avec anémie et myélémie. Il existait également une hypercalcémie.

OBSERVATION VIII. — J.-B. FLEYS, *Thèse*, Paris, 1935 (Résumée)

Néoplasme de l'estomac avec métastases osseuses multiples.

Examen de sang :

Globules rouges : 1.860.000, avec anisocytose, polychromatophilie, poikilocytose, valeur globulaire 0,829.

Globules blancs : 14.640.

Polynucléaires neutrophiles : 69.

Polynucléaires éosinophiles : 0.

Polynucléaires basophiles : 1.

Grands mono. : 1,

Moyens mono. : 26.

Lymphocytes : 2.

Myélocytes : 1.

Il existait 16 hématies nucléées pour 100 leucocytes, dont 1/3 de mégaloblastes.

Plaquettes : 60.000.

La résistance globulaire H_1 : 5,00 ; H_2 : 4,2 ; H_3 : 2,4.

Le chiffre des myélocytes varia au cours de l'évolution de 1 à 8 %. Les hématies nucléées de 2 à 29 %.

Le syndrome hématologique était complété par l'existence d'épistaxis, de petits hématomes au niveau des points de piqûres. Enfin il existait une grosse rate.

Anatomiquement on découvrit un néoplasme ulcéro-végétant de l'antré pylorique. Cancer atypique avec dégénérescence colloïde.

La rate était simplement hypertrophiée sans envahissement néoplasique.

L'examen histologique de la moelle osseuse révéla l'infiltration cancéreuse. Le tissu néoplasique était en contact intime avec le tissu médullaire. Le tissu médullaire était en pleine réviviscence.

En résumé, il s'agit d'une ostéose cancéreuse secondaire à un cancer de l'estomac avec anémie et myélinie.

La valeur globulaire était au-dessous de 1.

OBSERVATION IX. — ROHR et HEGGLIN

Carcinome gastrique.

Carcinomatose osseuse avec hépatosplénomégalie.

Métaplasie, myéloïde du foie, de la rate et du rein.

Hématies : 3.300.000.

Leucocytes : 16.400.

Polynucléaires : 79 %.

Présence de myélocytes et normoblastes.

Ponction sternale :

Normoblastes : 5 %.

Myéloblastes : 1 %.

Promyélocytes : 4 %.

Promyélocytes : 1 %.

Myélocytes : 1.

Polynucléaires neutrophiles : 82 %.

Polynucléaires éosinophiles : 1.

Monocytes : 1 %.

Lymphocytes : 9 %.

Entre ces éléments médullaires normaux il existait de nombreuses cellules tumorales isolées ou groupées en amas, de taille très variable (noyaux de 30 à 15 μ), nucléoles de 4,5 μ . Il existait de 3 à 4 nucléoles par cellule. Le protoplasme était bleu pâle avec quelques granulations oxyphiles mal limitées.

OBSERVATION X. — ROHR et HEGGLIN (Résumé)

Il s'agit d'un homme de 53 ans atteint de cancer du poumon avec généralisation à tout le système osseux. Métastases au niveau du foie et du pancréas. Il existait une transformation myéloïde de la rate.

L'examen du sang donna les résultats suivants :

Hémoglobine : 84 %.
Hématies : 4.400.000.
Valeur globulaire : 0,95.
Leucocytes : 8.500.
Promyélocytes : 2,5 %.
Myélocytes : 2 %.
Métamyélocytes : 4,5 %.
Monocytes neutrophiles : 71,5 %.
Monocytes : 3 %.
Lymphocytes : 16 %.
Présence de normoblastes en petit nombre.

Ponction sternale :

Pas de myéloblastes.
Promyélocytes jeunes : 3 %.
Promyélocytes : 2 %.
Myélocytes : 1 %.
Métamyélocytes : 1 %.
Polynucléaires neutrophiles : 65 %.
Lymphocytes : 28 %.
Normoblastes : 5 %.

On trouvait de très nombreuses cellules cancéreuses à forme de petites cellules.

OBSERVATION XI. — J. DUCUING, O. MILETZKY et P. MARQUÈS

Rose G..., 38 ans, sans antécédents pathologiques, a accouché il y a deux ans, d'un enfant qu'elle a nourri au sein pendant 18 mois ; l'allaitement s'est donc terminé il y a 6 mois.

EXAMEN CLINIQUE :

Il s'agit d'une femme très amaigrie, au teint terreux, absolument grabataire, souffrant d'une façon diffuse dans tous les membres et poussant des cris de douleur dès que l'on essaie de la mobiliser.

L'examen du thorax montre que le sein droit est dur, rétracté et présente une grosse invagination du mamelon. La peau est absolument fixée sur le tissu néoplasique qui remplit la totalité du sein et celui-ci est adhérent aux plans profonds.

Il existe des nodules cutanés de perméation en couronne autour de la région mammaire et plusieurs petits ganglions durs et mobiles dans le creux axillaire du côté atteint et du côté opposé.

Il n'y a pas de signe de métastase pulmonaire. Il n'y a pas d'hypertrophie du foie. La rate est légèrement augmentée de volume. Rien à signaler du côté des organes génitaux. Cœur normal.

Le membre inférieur gauche est raccourci et en rotation externe, la hanche est élargie, on a l'impression qu'il existe une fracture spontanée du col du fémur.

EXAMEN RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE :

Il montre au niveau de toutes les vertèbres de petites géodes vaguement arrondies qui se juxtaposent ou se recoupent, donnant des images claires polycycliques. Les espaces intervertébraux sont respectés.

Le même aspect géodique se retrouve au niveau des côtes qui sont toutes atteintes sans exception.

Le bassin est décalcifié dans l'ensemble et entièrement envahi par un processus ostéolytique se traduisant soit par des géodes du type arrondi habituel, soit par des géodes du type perte de substance plus petites, de forme allongée, donnant des images de vermoulures, spécialement décrites par l'un de nous.

L'ostéoporose se poursuit au niveau de l'extrémité supérieure des deux fémurs où il existe à gauche une double fracture (décollement de la tête et fracture sous-trochantérienne) et à droite une large destruction de la tête et du col. Au niveau des diaphyses des deux fémurs, il existe des vastes géodes, dans la moitié proximale de l'os, on constate des géodes, plus petites et quelques vermoulures dans la moitié distale.

Il n'y a pas de lésion osseuse radiovisible au-dessous du genou.

Au niveau des omoplates, l'ostéoporose géodique est particulièrement accusée, donnant à l'image un aspect en dentelle.

Le squelette des membres supérieurs est atteint jusqu'au niveau des coudes. Les clavicules présentent le même aspect que les côtes. Le crâne a un aspect microgéodique surtout marqué au niveau de la voûte.

Toutes les lésions dont on vient de lire la description se caractérisent essentiellement par un processus lytique sans réaction hypercalcifiante.

EXAMEN DU SANG :

Globules rouges : 2.028.000 par mm³. Richesse en hémoglobine (méthode de Hayem) : 2.300.000. Valeur globulaire : 1,13.

Leucocytes : 23.400 par mm³.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 53,3 %.

Lymphocytes : 31,3.

Monocytes : 5.

Poly éosinophiles : 0,5.

Poly basophiles : 0,15.

Métamyélocytes : 4.

Myélocytes neutrophiles : 4,5.

Cellules indifférenciées : 1,1.

Cellules de Turk.

Réticulocytes 4 % ; anisocytose et poïkilocytose marquées ; microcytes et nombreux mégaloctytes.

Hématies nucléées 25,25 pour 100 leucocytes, soit 5.908 par mm³; nombreux mégaloblastes, la plupart acidophiles, à noyau rond, souvent excentrique ou en feuille de trèfle. Rares érythroblastes en karyokinèse.

Plaquettes assez nombreuses.

Temps de saignement, trois minutes trente secondes.

Temps de coagulation, 8 à 9 minutes ; coagulation légèrement plastique ; forte rétraction du caillot.

Urée : 0 gr. 65 ; hématocrite : 25 % ; glycémie : 1 gr. 10.

Cholestérol du plasma : 2 gr. ; cholestérol du sang, total 2 gr. 60.

MYÉLÉMIE SANS ANÉMIE

OBSERVATION XII. — ROHR et HEGGLIN

Il s'agit d'un homme de 53 ans présentant un cancer du poumon. Les radiographies de tout le squelette révélèrent une généralisation à tout le système osseux. Il existait des métastases hépatiques et pancréatiques.

L'examen de sang donna les résultats suivants :

Hémoglobine : 84 %.
Hématies : 4.400.000.
Valeur globulaire : 0,95.
Leucocytes : 8.500.
Promyélocytes : 2,5 %.
Myélocytes : 2 %.
Métamyélocytes : 4,5 %.
Polynucléaires neutrophiles : 71,5 %.
Monocytes : 3 %.
Lymphocytes : 16 %.

Il existait quelques normoblastes.

La ponction sternale donne les résultats suivants :

Promyélocytes jeunes : 3 %.
Promyélocytes : 2 %.
Myélocytes : 1 %.
Polynucléaires neutrophiles : 60 %.
Lymphocytes : 28 %.
Normoblastes : 5 %.

Il existait sur le frottis de la moelle sternale de nombreuses petites cellules cancéreuses.

L'examen anatomique révéla une transformation myéloïde de la rate.

Cette observation nous semble très intéressante, car il existait un certain degré de myélémie. 9 % de myélocytes et un certain nombre de normoblastes sans qu'il existât d'anémie.

ANÉMIE SANS MYÉLÉMIE

OBSERVATION XIII. — *Service du Docteur LÉCHELLE*

M. G... F., tapissier, âgé de 65 ans, entre à l'hôpital Laënnec dans le service du Docteur LÉCHELLE le 4 octobre 1937.

Il se plaint de fatigue générale, de dyspnée, de douleurs au niveau des membres inférieurs.

Très bien portant jusqu'à 61 ans, il a senti depuis 4 ans ses forces diminuer et depuis deux ans déjà il a dû interrompre son travail.

Il aurait fait en novembre 1936 un épisode fébrile qualifié par lui de grippe.

En janvier 1937 sont apparues les premières douleurs à type de sciatique bilatérale. Puis il ressentit des douleurs au niveau du bassin, du thorax, des membres supérieurs. Ce sont des sensations de brûlures, d'élancements, calmées, dit-il, par la marche. Il présente une anorexie globale. Il a considérablement maigri. Il pesait 96 kg. il y a un an. Il pèse actuellement 51 kg.

Sa dyspnée est d'apparition récente.

Enfin il avait présenté il y a quelques semaines un peu de dysurie, de la pollakiurie nocturne.

Dans ses antécédents on ne retrouve aucune maladie antérieure ; aucun accident syphilitique.

Il a eu deux frères : l'un mort de pleurésie à 57 ans, l'autre mort à 67 ans. Deux sœurs mortes dans l'enfance. Une sœur a subi l'ablation d'un sein. Son père est mort d'une affection pulmonaire ; sa mère est morte à 74 ans.

A l'examen, le malade est très amaigri, véritablement cachectique. Il est très dyspnéique.

Il existe de l'œdème au niveau des malléoles.

L'examen du thorax révèle l'existence d'une voussure de l'hémi-thorax droit. Il existe à ce niveau une matité franche avec abolition des vibrations, silence respiratoire.

La ponction exploratrice retire un liquide séro-fibrineux conte-

nant des lymphocytes, de nombreuses hématies, quelques polynucléaires non altérés. Il n'existe pas de cellules néoplasiques.

A gauche, l'auscultation est normale.

L'expectoration muco-purulente ne contient pas de Bacilles de Koch.

L'auscultation du cœur est normale.

La tension artérielle au Vaquez est de 13-6.

Le foie est de volume normal. La rate n'est ni palpable, ni percutable. Il n'existe aucune hypertrophie ganglionnaire dans aucun territoire.

Le corps thyroïde est normal.

Il existe une légère hydrocèle bilatérale. Mais le testicule et l'épididyme facilement palpés sont normaux.

Le toucher rectal révèle une prostate un peu augmentée de volume mais surtout d'une dureté ligneuse.

L'examen du système nerveux est normal.

Squelette : Il existe une grosse déformation du tibia gauche. La diaphyse est très augmentée de volume, épaissie surtout au niveau de la partie moyenne. La face antéro-interne et la crête sont nettement convexes. A la palpation, ce tibia est dur, absolument indolore. Le tibia droit est de volume normal.

Il est impossible de faire préciser au malade depuis combien de temps est apparue cette déformation. Il a toujours été ainsi, dit-il.

Les crêtes iliaques, facilement accessibles en raison de la maigreur du malade, apparaissent épaissies, doublées de volume.

Il n'existe pas de déformation de la colonne vertébrale. Le sternum est un peu saillant en avant. Il existe une exostose de la grosseur d'une noisette au niveau du corps du sternum.

Les épines des omoplates sont saillantes et semblent épaissies. L'extrémité externe de la clavicule droite est épaissie. Tout le reste du squelette semble normal et en particulier le crâne n'est pas déformé, ne semble pas augmenté de volume.

Signalons l'existence de quelques molluscums pendulum disséminés, de quelques taches rubis.

En résumé, ce malade présentait un épanchement pleural séro-fibrineux avec grosse dyspnée. Il est très pâle, cachectique. Il présente en outre des déformations osseuses multiples avec surtout une grosse atteinte d'un tibia au niveau de sa diaphyse.

Dès examens complémentaires vont permettre de faire le diagnostic.

Les radiographies de tout le squelette montreront l'extrême étendue des lésions osseuses. Elles confirmeront l'existence de l'épanchement pleural gauche et montreront l'existence de petites taches sur la clavicule gauche avec diminution de la transparence du sommet gauche.

EXAMEN RADIOLOGIQUE

1) Bassin :

Les contours du bassin sont respectés. Mais l'opacité des os iliaques et du sacrum est considérablement augmentée à tel point que tout dessin de structure osseuse a complètement disparu. Cette opacité n'est cependant pas uniforme, sauf au niveau de l'aileron sacré droit et du sommet des deux cotyles. Elle respecte en effet de nombreuses petites plages arrondies et mal limitées au niveau desquelles l'os est resté un peu plus clair.

2) Rachis et crâne :

Les vertèbres sont le siège d'un processus condensant particulièrement intense et qui affecte au niveau du rachis lombaire un aspect typique. Outre des anomalies banales telles que sacralisation de L V et déformations en bec de L II et L III, les vertèbres de ce segment sont d'une opacité extraordinairement intense et sensiblement uniforme. Leur contour est dans l'ensemble respecté, toutefois les bords supérieurs et inférieurs de leurs corps sont un peu flous et baveux. Par contre, le crâne examiné de face et de profil est normal.

3) Thorax et ceinture scapulaire :

Les côtes, comme d'ailleurs les apophyses costiformes des vertèbres lombaires, ne présentent aucun signe de fracture mais sont également frappées par le même processus condensant qui respecte de petites plages arrondies assez nettes.

Une ombre à type pleural occupe la moitié inférieure du champ pulmonaire gauche. Quelques opacités peu denses se projettent sous la clavicule gauche et du même côté, la transparence du sommet est uniformément diminuée.

Les clavicules et les omoplates sont également touchés par le processus condensant.

4) Membres :

Le processus condensant s'étend aux membres où il affecte une disposition rhizomélisque très remarquable.

Aux membres supérieurs il frappe tout particulièrement la tête humérale et s'étend à la diaphyse humérale et au coude. A peine sensible à la partie supérieure des deux os de l'avant-bras il est complètement absent au niveau du poignet et de la main qui offrent un aspect radiologique normal.

Aux membres inférieurs le processus condensant est intense au niveau de l'extrémité supérieure du fémur. Par contre, le genou et les os de la jambe, à gauche, le coup de pied des deux côtés sont normaux.

On note enfin un aspect tout à fait particulier du tibia droit. Aux 2/3 supérieurs de cet os la cavité médullaire est très élargie, ainsi que la corticale. Celle-ci, à la partie antérieure de l'os, est considérablement épaissie ; elle présente une opacité très forte et homogène, elle reste cependant nettement limitée. Elle dessine une courbure très marquée qui accentue notablement la concavité postérieure normalement ébauchée par le tibia.

En résumé : le squelette est le siège d'un processus condensant qui respecte seulement le crâne, les portions distales des membres (à l'exception du tibia droit).

Ce processus condensant (ostéoplastique suivant la terminologie étrangère) est intense et uniforme au niveau des vertèbres. Il est un peu moins marqué au niveau des autres os où il respecte quelques îlots qui demeurent relativement clairs.

Au niveau des segments touchés la structure osseuse a complètement disparu. La forme et les contours de l'os sont respectés.

Toutefois, les bords des vertèbres lombaires sont flous et estompés. L'aspect du tibia droit est spécial ; il y a un épaississement de la corticale dont la localisation et la forme sont telles que l'os paraît à première vue déformé dans son ensemble.

Enfin, l'examen radiologique confirme l'existence d'une pleurésie gauche refoulant le médiastin et accompagnée d'opacité vraisemblablement parenchymateuse siégeant sous la clavicule du même côté.

Examen du sang : 8 octobre 1937 :

Hémoglobine : 80 %.
Globules rouges : 3.474.000.
Valeur globulaire : 1,17.
Globules blancs : 6.900.
Polynucléaires neutrophiles : 70 %.
Lymphocytes : 12 %.
Moyens mono : 15 %.
Myélocytes : 1.
Cellules jeunes : 2.

Il existait de l'anisocytose, de la poïkylocytose.

Aucune hématie nucléée. Le temps de saignement est de 3 minutes ; le temps de coagulation de 10 minutes.

Les plaquettes sanguines : 250.000. La rétraction du caillot normale.

La ponction médullaire a été absolument impossible. Elle a été tentée au niveau du sternum, au niveau de la clavicule, au niveau de deux côtes. L'os est d'une dureté très grande rendant très difficile la pénétration de l'aiguille. Toutes les ponctions ont été blanches.

La réaction de Bordet-Wasserman est négative.

L'urée sanguine à 0,90. Le cholestérol sanguin de 1 gr. 94. La glycémie 0,65 ; la calcémie de 91 mmgr. ; les chlorures du sérum de 7 gr. 80 ; les phosphatases de 16,74 % U. B.

Dans les urines pas de sucre, pas d'albumine, pas d'albuminose de Bence Jones.

Sur les signes radiologiques si particuliers, altérations osseuses diffuses à type condensant, à disposition rhyzomélique, exception faite de l'atteinte du tibia, nous posons le diagnostic d'ostéose cancéreuse diffuse secondaire à un épithélioma.

L'épithélioma primitif est vraisemblablement un néoplasme de la prostate qui est augmentée de volume et très dur. Nous pensons que l'épanchement pleural est dû à une métastase pleuro-pulmonaire.

Cette ostéose cancéreuse s'accompagne d'une anémie modérée avec diminution légère des leucocytes avec formule leucocytaire normale. Une augmentation de la valeur globulaire.

Evolution : Une ponction pleurale évacuatrice est rendue nécessaire par l'augmentation de la dyspnée. Elle soulage le malade.

Nous décidons d'envoyer le malade à l'hôpital de la Pitié pour faire des séances de téléradiothérapie en associant à ce traitement des injections de gluconate de chaux et l'absorption de vitamine D.

Malheureusement l'épanchement pleural augmenta rapidement et l'état général du malade rendit impossible les séances de radiothérapie.

Il mourut brusquement dans la nuit du 14 novembre 1937.

Trois examens de sang furent faits au cours de son séjour à l'hôpital.

	8-10-37	19-10-37	3-11-37
Hématies	3.474.000	2.710.000	3.880.000
Leucocytes	6.900	4.500	5.700
Hémoglobine	80 %	75 %	85 %
Valeur globulaire	1,17	1,39	1,09
Polynucléaires neutrophiles .	70	70	77
Polynucléaires éosinophiles .	0	0	0
Polynucléaires basophiles ..	0	0	0
Lymphocytes	12	0	0
Grands lymphocytes	0	6	8
Moyens mononucléaires	15	11	6
Grands mononucléaires	0	10	8
Myélocytes	1	0	0
Métamyélocytes	0	0	0
Cellules jeunes	2	0	1
Hématies nucléées	0	0	0

Anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie.

AUTOPSIE :

A l'ouverture du thorax on constate l'existence d'un énorme épanchement pleural droit légèrement hémorragique. Le poumon droit est rétracté sous forme d'un véritable moignon pulmonaire.

A la coupe le poumon droit est le siège d'une infiltration d'apparence tuberculeuse au niveau du sommet. Le poumon gauche est le siège d'une sclérose importante avec léger œdème.

Le cœur est normal.

Le corps thyroïde est normal. Les parathyroïdes sont macroscopiquement normales.

Le foie, d'apparence normale, pèse un kilo. La rate pèse 240 gr.

Le rein droit est violacé à la coupe. La surrénale droite est grosse et dure.

La prostate est nettement augmentée de volume. Elle est très dure. A la coupe on constate l'existence de petits foyers de ramollissement.

On prélève de nombreux fragments osseux. Clavicule, sternum, côte, crête iliaque, vertèbre dorsale, diaphyse humérale droite. On prélève également un cylindre de moelle osseuse de l'humérus droit.

Tous les fragments osseux sont, à la coupe, d'aspect homogène.

On ne constate en aucun point du squelette l'existence de moelle rouge. La cavité médullaire de l'humérus est remplie d'une masse assez compacte jaunâtre assez homogène.

Examens histologiques faits par le Docteur DELARUE

— *Surrénales* : Pas d'altération évidente ; légère hyperplasie de la corticale.

— *Foie* : Image de stase discrète sans altération en foyer.

— *Reins* : Lésions de stase très accentuées, systématisées à certains secteurs du rein.

Il existe dans ce rein des lésions indiscutables de néphrite qui réalisent l'architecture et la structure de la néphrite chronique ascendante. Ces lésions sont d'ailleurs relativement discrètes.

— *Pancréas* : Autolysé en grande partie. Est le siège d'une sclérose périlobulaire très marquée particulièrement autour des canaux excréteurs. La sclérose pénètre en certains lobules dont les acinis se trouvent dédifférenciés de ce fait. Pas d'altération histologique des îlots de Langerhans.

— *Rate* : Rate de stase avec périsplénite intense et hémolyse (abondants dépôts de pigment ocre). On trouve sur le fragment

examiné trois follicules à centre caséux de la stase avec dilatation des sinus qui apparaissent gorgés de sang.

D'autre part, dans l'ensemble du parenchyme splénique, les cordons pulpaire sont surtout occupés par des cellules réticulaires, les éléments libres qui s'y trouvent sont très polymorphes. Ce sont des lymphocytes, des plasmocytes. En certains points on voit aussi quelques îlots de cellules à noyaux échancrés présentant la morphologie des myélocytes et des polynucléaires. Certaines de ces cellules sont parsemées de granulations éosinophiles. Métaplasie myéloïde discrète et parcellaire.

Prostate : L'étude des coupes de la prostate y montre un épithélioma assez polymorphe présentant en certains points la structure d'un épithélioma muqueux, en d'autres points d'un épithélioma atypique formé de petits groupes de cellules indifférenciées disséminés en îlots dans le stroma conjonctivo-vasculaire lisse. En de nombreux points s'observent des îlots d'épithélioma acino-canaliculaire typique.

Vessie : Normale.

Pylore : Normal.

Poumons : Présence de quelques vieux foyers tuberculeux calcifiés sur lesquels on observe des foyers acineux tuberculeux récents, calcifiés, excavés.

Ganglion axillaire : Lésions inflammatoires chroniques avec disparition de l'orientation architecturale du ganglion et de l'ordination folliculaire ; métaplasie myéloïde diffuse.

Plèvre : Sièges d'un processus inflammatoire caractérisé par une sclérose inflammatoire hyperplasique dans laquelle s'observe de nombreux nodules tuberculeux folliculaires dont certains sont entourés par une zone de nécrose.

La surface interne de la plèvre est tapissée par un tissu de granulations dans lequel se trouve encore quelques plages de fibrine hyalinisée et de çà et là des plages de caséification.

Le corps thyroïde est le siège d'altération interstitielle avec sclérose et desquamation de l'épithélium visible. Dans la cavité vésiculaire qui est presque partout dépourvue de colloïde, l'examen va montrer par ailleurs l'existence de deux petits adénomes thyroïdiens qui sont de deux types : l'un du type colloïde à grosses vésicules ; l'autre est formé de petites vésicules et d'îlots cellulaires pleins.

Parathyroïde : L'examen histologique montre dans un certain nombre de nodules constitués par un tissu thyroïdien une plage de cellules disposées en travées qui représentent du tissu parathy-

roïdien. Les éléments cellulaires qui les constituent paraissent tassés les uns entre les autres plus que normalement.

Il n'est pas possible de juger de l'état des parathyroïdes d'après ces constatations histologiques. Il semble que les cellules sont plus tassées les unes entre les autres, ce qui semble un signe d'hyperplasie.

Moelle osseuse de l'humérus : Constituée par un tissu fibreux dense dans lequel se voient de place en place quelques formations épithéliales organisées le plus souvent en groupements acineux irréguliers, mais formant ainsi de petits groupes cellulaires et réalisant l'image d'une métastase néoplasique et représentant l'aspect de la tumeur originelle. Aucun élément de moelle osseuse normale ne s'observe sur ce fragment.

Clavicule : Les coupes transversales de la clavicule montrent une corticale très épaisse qui est formée par un os assez irrégulièrement disposé suivant les points. Sur une section importante, c'est un os compact pourvu d'un système de canaux de Havers normal. Sur le secteur le plus important, au contraire, c'est un os compact dont les canaux de Havers sont considérablement élargis par un processus d'ostéolyse si bien que de véritables lacunes médullaires se trouvent formées dans la corticale compacte.

Dans les lacunes médullaires s'observe un tissu conjonctif lâche très riche en capillaires congestionnés, si nombreux qu'ils réalisent un véritable aspect angiomateux. D'autres lacunes sont occupées par un tissu réticulé médullaire normal dans les mailles duquel se trouvent de nombreux éléments médullaires libres qui sont des myéloblastes, des myélocytes et des érythroblastes. Dans certaines régions de cette moelle active s'observent plus particulièrement les globules rouges nucléés.

Chose curieuse, on retrouve une moelle active et très active exclusivement dans ces lacunes médullaires qui résultent du remaniement architectural du tissu osseux.

Tandis que le canal médullaire de la clavicule est formé par une prolifération conjonctive très intense dans laquelle s'observent encore quelques foyers de myélopoïèse et d'érythropoïèse.

Dans cette coupe, pas de processus d'ostéosclérose ni d'ostéolyse.

La crête iliaque : Les coupes du fragment de la crête iliaque montrent que celle-ci est formée par un tissu osseux normal, en certains points, mais parfaitement modifié en d'autres points, des lésions d'ostéolyse et d'ostéoclasie d'une part, d'ostéoproduction de l'autre. Il en résulte l'apparition en certains points de plages d'os embryonnaire néoformé dans lesquelles certaines travées ont gardé la structure de travées ostéoides.

La plupart des lacunes médullaires qui séparent les travées os-

seuses de diverses provenances sont plus ou moins remaniées ; elles sont presque toutes occupées par une moelle osseuse active très riche en éléments libres dans laquelle s'observent les divers éléments habituels de la série myéloïde et érythropoïétique et quelques mégacaryocytes.

Humérus : La corticale osseuse se montre en partie normale, cependant sur une partie assez étendue s'observe des lésions semblables à celles de la clavicule (élargissement des canaux de Havers, par un processus d'ostéoclasie locale). Puis tout le canal médullaire est occupé par les travées ostéoïdes grêles dessinant un réseau plus ou moins serré et entre lesquelles se voit un tissu médullaire doué d'une activité apparemment très grande. En certains points s'observent les plages du tissu conjonctif plus dense. Mais on ne trouve pas d'îlots de cellules cancéreuses sur les coupes transversales de l'humérus.

Les côtes : Remaniement structural du même type par association de destruction et de construction osseuse. Moelle active dans les lacunes médullaires.

Pas de cellule cancéreuse.

Corps vertébral : Même chose. Moelle osseuse très active, très vasculaire ; travées avec érosions lacunaires et ostéoclastes.

La clinique et l'anatomie pathologique nous permettent de poser un diagnostic plus précis.

L'épanchement pleural n'était pas en rapport avec une métastase pleuro-pulmonaire, mais il s'agissait d'une tuberculose pulmonaire avec pleurésie tuberculeuse. Il présentait un épithélioma de la prostate d'un type histologique assez particulier, polymorphe. Cet épithélioma avait donné naissance à une véritable ostéose cancéreuse très diffuse. Cette ostéose qui, radiologiquement, se présentait surtout sous la forme condensante, était anatomiquement caractérisée par l'association de zones d'ostéolyse et de zones de reconstruction osseuse. La moelle osseuse envahie en certains points par du tissu scléreux était en d'autres points active.

Enfin en un seul point du tissu médullaire : dans la moelle humérale il a été possible de mettre en évidence l'existence de cellules cancéreuses. La moelle normale ayant été remplacée par du tissu scléreux, au milieu duquel s'observe des formations épithéliales représentant l'aspect de la tumeur originelle.

En aucun autre point de l'os il n'a été possible de mettre en évidence l'existence de cellules cancéreuses.

Les modifications hématologiques ne sont absolument pas caractéristiques d'une anémie cancéreuse par métastases osseuses.

Elles revêtent le type d'une anémie hyperchrome avec leucopénie, sans aucun signe de régénération sanguine.

OBSERVATION XIV. — *Service du Docteur LOEDERICH*

Madame G. L., 53 ans, domestique, entre à l'hôpital Necker dans le service du Docteur LOEDERICH en juillet 1937.

Elle accuse une très grande fatigabilité, un amaigrissement de 12 kg. en quelques mois, une anorexie globale. Elle se plaint de douleurs au niveau des membres, du bassin.

Elle a été opérée en avril dernier en province pour un néoplasme du sein droit. On a pratiqué une amputation totale avec curage ganglionnaire de l'aisselle.

Mme G... est très cachectique, très pâle, sa peau et ses muqueuses sont décolorées. L'abdomen est normal.

Le foie est normal. La rate est ni palpable ni percutable. Il n'existe aucune hypertrophie ganglionnaire.

L'examen du cœur et des poumons ne révèle rien d'anormal.

La tension artérielle est de 12,59 au Vaguez.

A l'examen des membres inférieurs on découvre des signes d'une paraplégie spasmodique. Légère diminution de la force segmentaire. Les réflexes tendineux sont vifs. Il existe un signe de Babinski bilatéral. Il n'existe pas de troubles de la sensibilité objective.

L'examen systématique du squelette révèle l'existence d'une petite exostose au niveau du bord supérieur de la clavicule gauche à sa partie moyenne. Les ailes iliaques semblent épaissies. Au niveau du thorax il existe de petites tumeurs sous-cutanées très dures de la grosseur d'un petit pois.

Au niveau de la cicatrice opératoire on constate l'existence de plusieurs masses dures adhérentes aux plans profonds, constituées certainement par des récidives locales de la tumeur du sein. Un premier examen radiologique de la colonne lombaire fait le 21 juillet 1937 ne révéla rien d'anormal.

EVOLUTION :

L'état général s'altère progressivement. Les douleurs deviennent plus intenses.

En octobre 1937 la paraplégie est manifeste. Un examen radiologique de tout le squelette révèle l'existence de nombreuses métastases osseuses.

Le 29 octobre 1937 : les vertèbres lombaires et les deux dernières vertèbres dorsales présentent un aspect cotonneux avec des plages plus claires, peu nombreuses. Plages arrondies ou ovalaires, multiples. Il n'existe pas de déformation du contour des vertèbres. Les disques

intervertébraux sont normaux. Au niveau du bassin on note également l'existence de nombreuses plages claires arrondies siégeant sur les ailes iliaques, les branches ischio-pubiennes, ilio-pubiennes, sur le pubis.

Le reste du squelette est normal radiologiquement.

Deux examens de sang ont été faits chez cette malade :

Le 7 octobre 1937 .

Hémoglobine : 80 %.
Globules rouges : 3.570.000.
Valeur globulaire : 1,14.
Globules blancs : 7.400.
Poly neutro : 70 %.
Poly éosino : 1 %.
Moyens mono : 19 %.
Lymphocytes : 5 %.

Le 23 novembre 1937 :

Hémoglobine : 80 %.
Globules rouges : 2.630.000.
Valeur globulaire : 1,15.
Globules blancs : 9.000.
Poly neutro : 66 %.
Poly éosino : 3 %.
Poly basophiles : 1 %.
Moyens mono : 21 %.
Lymphocytes : 5 %.
Formes de transition : 4 %.

Aucune hématie nucléée.

Anisocytose, poïkylocytose.

Le temps de coagulation était de 9 minutes ; le temps de saignement de 4 minutes 1/2. Il n'existait pas de signe du lacet. Le B. W. était négatif.

Les urines ne contenaient ni sucre, ni albumine.

Dans le sang, le rapport sérine-globuline = 1,22.

L'urée sanguine : 0 gr. 50 ; le cholestérol : 3 gr. 33 dans le sang.
Le calcium : 90 mm³ 4.

La malade n'a pas pu être suivie plus longtemps.

En résumé, il s'agit d'un cas de métastases osseuses diffuses de la colonne vertébrale et du bassin, secondaire à un cancer du sein.

Cette ostéose cancéreuse s'est accompagnée d'une anémie importante et progressive avec une valeur globulaire augmentée, une leucocytose normale, une formule leucocytaire normale.

OBSERVATION XV. — James THOMPSON and VIOLET H. KEILLER
(Résumé)

Métastases multiples du squelette secondaire à un cancer du sein.

— J. L..., femme noire de 28 ans, présente un carcinome du sein développé sur une lésion ancienne (mastopathie chronique, fibreuse).

L'examen radiologique du squelette révèle des métastases multiples au niveau du bassin, de la colonne vertébrale, des côtes, de l'extrémité supérieure du fémur gauche, des extrémités supérieures des deux humérus, du crâne. Les extrémités des membres sont respectées.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.353.000.

Globules blancs : 8.840.

Hémoglobine : 50 %.

Valeur globulaire : 0,7.

La formule leucocytaire est normale.

La moelle osseuse examinée est normale, sauf dans le fémur gauche et les humérus dans lesquels elle est gélatineuse. Dans l'humérus la moelle est pratiquement détruite. Il existe une fracture spontanée.

La rate est un peu augmentée de volume.

En résumé : métastases osseuses diffuses à disposition rhizomélique avec anémie hypochrome, formule leucocytaire normale.

OBSERVATION XVI. — MM. Marcel GARNIER et Jean CATHALA
(Résumé)

Cancer généralisé du squelette secondaire à un cancer du sein.

Mme M..., 44 ans, a subi en avril 1917 l'amputation du sein gauche avec curage ganglionnaire de l'aisselle pour cancer du sein.

De septembre 1917 à janvier 1921 la malade se plaint de violentes douleurs dans la région lombaire, dans les membres inférieurs.

Puis surviennent successivement plusieurs fractures spontanées au niveau du fémur droit au 1/3 supérieur, de l'humérus droit au 1/3 supérieur, enfin une fracture de côte.

Il n'existe aucune récidive locale.

A l'examen, on constate au niveau des clavicules une tuméfaction volumineuse sous forme d'un gonflement fusiforme d'une dureté osseuse siégeant à l'extrémité interne à droite, au 1/3 moyen à gauche.

La bosse frontale gauche est plus saillante que la droite.

L'examen viscéral ne révèle rien d'anormal.

Il n'existe aucun signe objectif.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hématies : 3.625.000.

Leucocytes : 6.200.

Poly neutro : 70.

Poly éosino : 1.

Lymphocytes : 19.

Moyens mono : 7.

Grands mono : 2.

Formes de transition : 1.

Il existe de la polychromatophilie.

Aucune hématie nucléée.

RADIOGRAPHIES :

Sur presque toutes les pièces du squelette on constate l'existence de très nombreuses taches arrondies isolées ou confluentes dont le diamètre varie de 15 à 5 mm. Les taches qui correspondent à de nombreuses géodes décalcifiées criblent le squelette de manière irrégulière, atteignant aussi bien les diaphyses que les épiphyses.

Une telle ostéoporose généralisée se voit sur toute la diaphyse des os longs des membres, sur la clavicule, sur l'acromion, sur les côtes et sur l'os iliaque.

La fosse iliaque prend un aspect ouaté, les branches ischio-pubiennes et ilio-pubiennes semblent criblées de petits kystes osseux.

Le contour même des os n'est pas modifié. Il conserve son linéaire précis, sans boursouflures, sauf au niveau des foyers de fractures où existent des cals exubérants creusés de géodes multiples. La diaphyse du fémur gauche présente en apparence une perte de substance cunéiforme qui intéresse la moitié de l'épaisseur de l'os.

EVOLUTION :

Le 12 avril survient une nouvelle fracture du 1/3 moyen de l'humérus gauche. Toutes ces fractures se consolident.

Le 15 juin, fracture du fémur gauche au niveau du 1/3 moyen.

En septembre, fracture itérative du fémur gauche, l'humérus droit se fracture pour la deuxième fois.

La mort survient le 4 novembre 1921.

AUTOPSIE :

• Macroscopiquement, les viscères sont normaux. Les surrénales et les ovaires paraissent cependant infiltrés.

L'examen histologique des os est fait sur la clavicule, les côtes, le frontal.

Enorme épaissement fibrino-périostique sans envahissement néoplasique. Plus profondément, un tissu néoplasique bourgeonne et s'infiltré dans tous les espaces laissés libres entre les lamelles osseuses. Le tissu est constitué par un stroma très dense dans lequel pénètrent de petits boyaux assez fins formés de cellules cubiques à noyaux arrondis intensément colorés. Cet aspect n'est pas le seul ; en certains points des vides de 6 à 12 cellules arrondies ou polyédriques par pression réciproque remplissent des logettes creusées dans le stroma fibreux. Certaines de ces logettes sont simplement tapissées par un épithélium cubique revêtant l'allure typique d'un épithélium acineux.

Au total, épithélioma suivant trois aspects : acineux, infiltré, aréolaire. Mêmes lésions sur la clavicule, le pariétal.

HISTOLOGIE DES VISCÈRES :

Sur presque toutes les coupes des différents viscères et des glandes endocrines on retrouve des noyaux néoplasiques identiques au point de vue morphologique à ceux que nous venons de décrire.

Noyaux très petits, c'est une véritable granulie cancéreuse.

En résumé, cette observation est celle d'une généralisation cancéreuse avec atteinte osseuse généralisée. Ces multiples atteintes osseuses se sont accompagnées de nombreuses fractures spontanées. Les signes hématologiques se résument à une anémie modérée avec formule leucocytaire banale.

Histologiquement, les métastases détruisent plus le tissu compact de l'os que la moelle osseuse. Les fractures nombreuses en sont une des meilleures preuves. Ce fait expliquant peut-être le peu de retentissement sur la formule sanguine de cette généralisation cancéreuse. La moelle osseuse semblant peu touchée.

OBSERVATION XVII. — M.-A. WALKER (Résumé)

American Journal of Roentgenh., février 1927

Un cas de métastase carcinomatose généralisée des os.

— Il s'agit d'une femme de 45 ans atteinte de néoplasme du sein gauche, et chez laquelle la radiographie du squelette permet de déceler l'existence de métastases multiples du bassin, des fémurs, du crâne, de la colonne vertébrale sous forme de taches de décalcification arrondies ou ovalaires. Les extrémités des membres sont indemnes.

Dans les urines il n'existe pas d'albumine de Bence Jones.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 3.400.000.

Globules blancs : 7.200.

Poly neutro : 51 %.

Poly basophiles : 1 %.

Eosinophiles : 1 %.

Grands lympho : 19 %.

Petits lympho : 28 %.

En résumé : généralisation osseuse à disposition rhyzomélique d'un cancer du sein avec anémie modérée, leucocytose normale, lymphocytose légère.

OBSERVATION XVIII. — MM. CHARBONNEL et MASSÉ (Résumé)

Gazette hebdomadaire des Sc. Méd. de Bordeaux, 19 mai 1929

Cancer secondaire généralisé à tout le squelette. ...

Mme C..., 43 ans.

Au début d'avril 1928, à l'occasion d'une chute peu importante, fracture du col du fémur. Une radiographie permet de découvrir plusieurs taches claires au niveau de l'ischion et de la tête fémorale.

Deux mois plus tard, des radiographies de tout le squelette révèlent

des signes de raréfaction osseuse sur tous les os du bassin, où s'observent de multiples géodes (les extrémités supérieures des fémurs, les os iliaques, le sacrum, la colonne lombaire).

La forme générale des os est respectée. La corticale osseuse est normale.

Un examen de sang donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.200.000.

Globules blancs : 4.800.

Formule leucocytaire normale.

Le Bordet-Wassermann est négatif.

La tension artérielle de 14-7.

Le 3 novembre 1928 : fracture spontanée de la diaphyse humérale.

En janvier 1929 : fracture de la clavicule.

L'examen fait à cette date révèle l'existence dans les seins de tumeurs très dures avec rétraction du mamelon.

Les urines sont normales.

Il n'existe pas d'albumine de Bence Jones.

De nouvelles radios révèlent un aspect verrouillé d'une grande partie du squelette (bassin, fémur, humérus, crâne).

Seuls les segments distaux, jambes et avant-bras sont respectés.

Au niveau de la région frontale apparaît une tuméfaction un peu molle de la grosseur d'une noisette.

Le 15 janvier on observe une paralysie du moteur oculaire externe avec exophtalmie.

Les auteurs concluent à un cancer épithélial osseux généralisé secondaire à un cancer du sein.

Une biopsie du trochanter est examinée par le Professeur SABRAZÈS, éléments fibreux et chondromateux d'une tumeur ostéogénique à tendance évolutive.

La biopsie de la tumeur frontale droite révèle l'existence de cellules épithéliales à cytoplasme clair, vacuolisé, de nombreuses mitoses et de nombreuses monstruosité nucléaires avec quelques dispositions du type ordinaire.

En résumé : généralisation ostéomédullaire d'un cancer du sein à disposition rhizomélique se traduisant par des fractures spontanées. Une formule sanguine d'anémie importante avec leucopénie proportionnelle ; la formule leucocytaire normale.

OBSERVATION XIX. — ZADEK et SONNENFELD (Résumé)

Un homme de 65 ans accusant des douleurs osseuses très violentes. On découvre à l'examen des ganglions inguinaux durs et indolores.

Au toucher rectal la prostate est un peu grosse et très dure. La radiographie montre des signes manifestes de carcinomatose des os du bassin, de la colonne vertébrale et des deux fémurs.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 68 %.

Hématies : 3.600.000.

Valeur globulaire : 0,94.

Leucocytes : 5.400.

Formule leucocytaire :

Poly neutro : 43 %.

Lymphocytes : 50 %.

Moyens mono : 5 %.

Monocytes : 1 %.

Noyaux libres : 2 %.

Il n'existe pas de normoblastes.

L'évolution se fit vers la cachexie et la mort rapidement.

A l'autopsie on découvre un carcinome prostatique avec carcinomatose osseuse ostéoplastique.

Dans la moëlle osseuse : pauvreté des éléments cellulaires avec lymphocytose importante.

En résumé : carcinome prostatique, généralisation ostéomédullaire avec anémie hypochrome, leucopénie et lymphocytose relative.

OBSERVATION XX. — ZADEK et SONNENFELD (Résumé)

— Un homme de 71 ans. Il accusait des douleurs osseuses très intenses. Il est pâle, la peau et les muqueuses sont décolorées. Il existe une petite tuméfaction au niveau d'une côte.

Les radiographies du squelette montrent l'existence d'une des-

truction carcinomateuse au niveau du bassin, du rachis dorsal, des côtes de l'extrémité supérieure des fémurs.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 54 %.
Hématies : 3.800.000.
Valeur globulaire : 0,71.
Leucocytes : 3.200.
Lymphocytes : 53 %.

Aucun normoblaste.

La biopsie d'un ganglion cervical montre une transformation carcinomateuse.

A l'autopsie on découvre un carcinome prostatique. Une carcinomatose généralisée.

Examen histologique de la moelle osseuse : rareté des éléments cellulaires, quelques normoblastes et quelques cellules myéloïdes, augmentation des lymphocytes.

En résumé, il s'agit d'un carcinome de la prostate avec généralisation ostéo-médullaire avec anémie hypochrome, leucopénie et lymphocytose relative.

OBSERVATION XXI. — ZADEK et SONNENFELD (Résumé)

Un homme de 56 ans se plaint de douleurs à type sciatique bilatérales, de douleurs osseuses multiples au niveau du bassin, du thorax. A l'examen on perçoit une prostate grosse et dure.

Les radiographies du squelette révèlent l'existence de métastases multiples au niveau du bassin, des dernières côtes, des vertèbres cervicales et dorsales.

L'examen du sang donne les résultats suivants :

Hémoglobine : 61.
Hématies : 3.320.000.
Valeur globulaire : 0,92.
Leucocytes : 5.316.

Formule leucocytaire :

Lymphocytes : 40 %.
Moyens mono : 10 %.
Poly neutro : 47 %.

Poly éosino : 2,5.

Poly baso : 0,5.

Quelques normoblastes.

Il existe de l'anisocytose, de la poïkilocytose, de l'hypochromatophilie.

L'anémie s'est accentuée jusqu'à la mort.

A l'autopsie : carcinose ostéoplastique généralisée.

En résumé, il s'agit d'un carcinome prostatique avec métastases ostéo-médullaires diffuses, s'étant accompagné d'une anémie hypochrome avec leucopénie et lymphocytose.

OBSERVATION XXII. — E. BERNARD, BOYER, PORGE
et GAUTHIER-VILLARS

Mme VIC..., âgée de 74 ans, entre à l'hospice d'Ivry, le 23 octobre 1934, pour une fracture du col du fémur survenue après un traumatisme minime.

Quand nous l'observons, son état de cachexie est tel que son interrogatoire est difficile. Nous apprenons toutefois que depuis « très longtemps » la malade avait remarqué au niveau de son sein droit une petite masse très dure, qui est demeurée indolore et qui ne l'a pas inquiétée. D'autre part, elle se plaignait depuis plusieurs mois de douleurs diffuses, vagues au début, plus vives ensuite et qui ont été surtout marquées au niveau du thorax, des lombes, du sternum, de l'épaule droite, de la hanche droite, enfin au siège de sa fracture.

Surtout, il s'agit d'une malade pâle, amaigrie, asthénique.

L'examen montre d'emblée, à droite, les signes d'une fracture du col du fémur (raccourcissement du membre, rotation externe, adduction). On constate également une fracture du sternum, marquée par une voussure et une dépression douloureuse au palper. Le thorax semble raccourci (par suite du tassement vertébral et du chevauchement des deux fragments du sternum). La palpation des différents points du squelette permet de déceler des zones douloureuses ; par contre, on ne peut mettre en évidence une altération du relief normal des os.

Au niveau de quadrant supéro-interne du sein droit, on sent une masse assez petite, mais très dure, mal limitée, rétractant un peu le mamelon, adhérente à la peau, qui présente une ulcération tor-

pide et, à son voisinage, un petit noyau sous-cutané qui sera prélevé pour biopsie. On n'observe aucune adénopathie.

Le foie n'est pas augmenté ; un certain degré de ptose permet de sentir son bord inférieur qui est lisse et régulier. La rate n'est pas perceptible. Les bruits du cœur sont un peu assourdis et rapides, la tension artérielle est abaissée. Rien à signaler aux poumons et au système nerveux.

Formule sanguine :

Globules rouges (légère anisocytose) :	3.250.000
Globules blancs :	6.800
Polynucléaires neutrophiles :	59,5
Polynucléaires éosinophiles :	2
Grands mononucléaires :	2
Moyens mononucléaires :	30
Lymphocytes :	5
Myélocytes neutrophiles :	1,5

Dosage de la calcémie : 192 mmgr. par litre au lieu de 100, chiffre moyen normal.

Dosage de la phosphatémie : 190 mmgr. par litre au lieu de 35. Toutefois nous faisons de très grandes réserves sur ce chiffre, le sang n'ayant pu être prélevé que peu de temps avant la mort.

ETUDE RADIOLOGIQUE DU SQUELETTE :

Sur le cliché l'on constate une ostéoporose impressionnante. Il existe une généralisation d'images claires, arrondies ou ovalaires qui, en de nombreux points, fusionnent. Les zones les plus atteintes sont les vertèbres lombaires, le bassin, en particulier le sacrum, les ailerons iliaques, l'épiphyse fémorale supérieure ; les trochanters notamment sont creusés de cavités géantes. Les vertèbres dorsales et les côtes sont presque transparentes. Au crâne l'on constate une dizaine de taches arrondies grosses comme des noisettes. Quant aux zones distales des membres (jambes et pieds, avant-bras et mains), elles sont respectées et l'architecture des travées osseuses y apparaît très normale, sans ostéoporose. La forme des os est respectée.

En aucun point, même aux zones les plus atteintes, l'os n'est ni soufflé, ni déformé. Le périoste est intact.

EVOLUTION :

Accentuation progressive de la cachexie.

Au bout de trois semaines, la malade meurt après avoir présenté pendant deux jours une élévation thermique et de la toux.

AUTOPSIE :

Le 14 novembre 1934.

— Foie : petit : 500 grammes. Aspect et consistance normaux. Aucun noyau métastatique.

— Rate : 70 grammes, aspect normal ; pas de métastase.

— Reins : 65 grammes chaque ; aspect normal ; un peu de sable dans le bassinnet.

— Surrénales : d'apparence normale.

— Utérus, ovaires semblent normaux.

— Estomac, intestin, pancréas semblent normaux. Aucune adénopathie.

— Cœur : 230 grammes, d'apparence normale, pas d'athérome, valvules souples.

— Poumons : pas de nodules cancéreux, aspect de broncho-pneumonie banale à chaque base. Deux petits ganglions trachéo-bronchiques ont été prélevés.

— Corps thyroïde : d'aspect normal, enlevé entièrement avec les parathyroïdes.

— Cerveau : aspect normal. Hypophyse normale.

— Tumeur du sein : prélevée. Un ganglion axillaire droit, profond et haut situé a été disséqué et prélevé. On a prélevé également un ganglion axillaire gauche.

— Système osseux : On prélève le plastron sterno-costal, on y observe la fracture du sternum, les os sont très friables, surtout par places, donnant l'impression d'être cariés ; ça et là, des zones laissent sourdre un liquide laiteux ; quand on enfonce le stylet, quelques suffusions hémorragiques noirâtres.

— Crâne : normal à l'inspection, un fragment est prélevé.

— Vertèbres : deux fragments sont prélevés au niveau des vertèbres dorsales.

EXAMEN HISTOLOGIQUE :

La tumeur mammaire a été examinée sur un fragment prélevé à l'autopsie. Ce fragment est formé d'un tissu fibreux très dense limitant les alvéoles de taille variable où subsistent des cellules tumorales plus ou moins rétractées. L'examen difficile du fait de la cadavérisation. En profondeur, une plage de tissu adipeux est envahie par quelques boyaux néoplasiques bien reconnaissables. La topographie générale du squirrhe le plus typique et les caractères cytologiques de la tumeur sont aisément visibles sur un nodule métastatique, seul fragment prélevé par biopsie au niveau d'un noyau sous-cutané périscopal. On y voit des lobules arrondis ou ovalaires plus ou moins étendus, formés de cellules à cytoplasme clair, à

noyau volumineux. Les plus petits de ces lobules sont centrés par une plage claire de type pseudo-glandulaire net ; les plus volumineux sont des amas pleins, à contour irrégulier, végétant dans un stroma fibreux dense.

La comparaison de ces deux aspects, topographique et cytologique, impose le diagnostic d'épithélioma glandulaire du sein, ayant tous les caractères du squirrhe.

Un ganglion lymphatique prélevé dans l'aisselle ne montre pas trace d'envahissement métastatique. Ce caractère négatif appartient également aux divers prélèvements qui ont été faits sur les viscères (foie, rate, pancréas, poumon, intestin) et sur les ganglions médiastinaux ou péri-aortiques. Les lésions notées sur ces divers organes ne méritent guère de mention particulière, sauf la stase œdémateuse et congestive du poumon qui était assez marquée.

Les lésions osseuses ont été étudiées sur des prélèvements faits au niveau du crâne, d'une vertèbre et d'une côte. De même aspect sur tous les fragments, elles ont les caractères suivants :

Le périoste est conservé partout où il apparaît, au-dessous de lui quelques lamelles osseuses normales persistent, puis de volumineux nodules néoplasiques remplacent le tissu osseux, ayant les mêmes caractères généraux que la tumeur mammaire. Les cellules tumorales sont incluses dans les alvéoles conjonctives grêles qui, à la périphérie de chaque nodule, sont mal limitées et passent par transition insensible à des zones de tissu osseux très remanié. Dans ces zones c'est le tissu fibreux qui domine ; les lamelles osseuses sont détruites, bordées par de nombreuses myéioplaxes ; on voit aussi quelques lamelles ostéoïdes bien visibles, de contour irrégulier, qui abondent surtout au niveau du prélèvement vertébral.

Le corps thyroïde a été prélevé dans la région des parathyroïdes intéressées par les coupes est normale ; l'autre présente une zone d'hyperplasie manifeste. Les cellules glandulaires y sont volumineuses, franchement éosinophiles, creusées de petites vacuoles claires de type spongiocytaire. Cet aspect est très visible en un point dans une zone limitée, sous-capsulaire ; dans le reste de la glande de petits îlots également éosinophiles alternent avec des cordons cellulaires séparés par des cellules adipeuses. Cette hyperplasie, qui n'est pas partielle et ne modifie pas le contour général de la glande, tranche nettement avec l'aspect du parenchyme voisin ; elle manque complètement sur la parathyroïde opposée.

En résumé, l'examen histologique des pièces d'autopsie et de la biopsie nous a montré la présence :

D'un épithélioma mammaire, de type glandulaire, très riche en tissu fibreux, comme c'est la règle dans les squirrhes communs :

De métastases multiples des os, voisinant avec des lésions d'ostéite fibreuse ;

D'une hyperplasie parathyroïdienne marquée ;

L'absence de toute métastase viscérale ou ganglionnaire.

OBSERVATION XXIII. — J. — J. FABRE, H. PONS et GARIPUY.

Mme Emilie C..., née en 1878, ouvrière papetière, célibataire.

La malade entre salle Saint-Joseph, N° 18, service de M. le Professeur DALOUS, le 20 décembre 1934.

Elle se plaint à cette date de violentes douleurs dans les membres inférieurs, et au niveau de la région lombaire. Ces douleurs sont apparentes depuis trois mois environ. D'abord uniquement nocturnes et uniquement rachidiennes, elles sont maintenant à peu près continues et entrecoupées de violents paroxysmes avec irradiations dans les membres inférieurs, surtout à droite.

Cette femme a déjà été hospitalisée à deux reprises au Centre Anti-cancéreux de Toulouse, dans le service de M. le Professeur DUCUING qui a bien voulu nous communiquer son observation.

Les antécédents pathologiques se réduisent à peu de choses en dehors d'une hématomérose assez abondante, survenue en 1905, et pour laquelle la malade avait fait à cette date un séjour de deux mois à l'hôpital. Depuis elle n'avait plus jamais eu aucun phénomène gastrique.

La première hospitalisation au Centre Anticancéreux a lieu le 23 janvier 1926. La malade se plaint d'une tumeur siégeant dans la partie externe du sein gauche. Cette tumeur a déjà été remarquée depuis plusieurs mois par la malade, qui fait remonter l'origine de l'affection à un traumatisme assez violent.

A l'examen (22 janvier 1926), le mamelon est rétracté vers la partie externe du sein. A un centimètre environ de ce mamelon, existe une croûte recouvrant une ulcération de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes. A la palpation, le sein ne paraît pas infiltré ; on perçoit une nodosité très dure, de volume d'une grosse noix. Pas de ganglions axillaires.

Un traitement radiumthérapique est institué : appareil fixé, contenant trente-deux tubes de cinq millig. Début du traitement le 28 janvier 1926, fin le 5 février 1926. La malade sort le 6 février.

Le 20 février 1926, tous les tissus de sclérose ont disparu. Le sein est parfaitement souple ; l'ulcération est en voie de cicatrisation. Léger érythème de radiodermite.

Un examen radioscopique du thorax est pratiqué à cette date, ne montrant pas de lésion.

La malade est revue régulièrement jusqu'au 6 décembre 1926, puis perdue de vue pendant cinq ans.

Le 18 mai 1931, elle revient au Centre Anticancéreux. Elle présente au niveau du même sein un squirrhe atrophique, ayant en quelque sorte étalé le sein gauche, et donnant un aspect étoilé à la tumeur. Au centre, un bourgeon commence à s'ulcérer. Pas d'adénopathies.

Dans la région scapulaire gauche, on trouve un petit nodule dur, de la grosseur d'un pois, inclu dans la peau.

La malade est poérée le 2 juin 1931. Anesthésie générale au Balsoforme ; opération d'Halstedt. Exérèse du nodule postérieur.

Examen de la pièce opératoire (M. BASSAL). Epithélioma pseudo-glandulaire.

La malade sort le 2 juin 1931. La cicatrisation n'est pas encore terminée.

Le 9 septembre 1931 (cicatrisation terminée), nouveau traitement radiumthératique.

Elle entre de nouveau le 13 octobre 1933. Cicatrisation complète, mais en plusieurs endroits, il existe des croûtes peu épaisses, sans bourrelets. Léger œdème du bras. Empâtement de la région sus-claviculaire gauche.

5 janvier 1934 : pas de récurrence locale. Des douleurs persistantes du membre inférieur gauche font pratiquer une radiographie de la hanche, qui montre l'existence de métastases.

Un nouveau traitement radiumthérapique de six séances est pratiqué du 20 au 28 avril.

A son entrée dans le service de clinique médicale, cette femme est dans un état général très précaire. Elle est très maigre, cachectique. L'impotence fonctionnelle des membres inférieurs est à peu près absolue. Impotence, du reste surtout, douloureuse, sans paralysie vraie.

A l'examen, on note une cicatrice de Halstedt, au niveau de la partie latérale gauche du thorax. Pas de récurrence locale. Pas d'adénopathie axillaire. Rien au sein droit. Une autre cicatrice sans récurrence locale au niveau de la région scapulaire gauche. La palpation du creux sus-claviculaire gauche montre une induration dont il est impossible de dire si elle est d'origine ganglionnaire ou osseuse.

Appareil respiratoire : L'examen clinique ne montre rien. Pas de zones de matité, vibrations vocales et murmure vésiculaire normaux.

Appareil circulatoire : Cœur normal à l'auscultation. Tension artérielle 17-9.

Tube digestif : Anorexie à peu près complète, mais aucun autre signe évident. Foie normal.

Appareil génito-urinaire : Urine normale, ne contenant ni sucre, ni albumine. Au toucher : utérus petit et libre.

Système nerveux :

Motricité : La motricité des membres inférieurs paraît conservée, et l'impotence fonctionnelle est surtout due à la douleur.

Sensibilité : Pas de troubles de la sensibilité objective. Par contre, violentes douleurs au niveau de la région rachidienne, avec irradiations en ceinture, et irradiations dans les deux membres inférieurs, surtout à droite. Ces douleurs n'ont aucune topographie très précise, mais sont cependant exagérées des deux côtés par la manœuvre de Lasègue. La palpation n'est pas douloureuse.

Réflexes : Rotulien et achilléen vifs des deux côtés. Cutanés normaux. Cutanés plantaires en flexion. Réflexes tendineux et périostés des membres supérieurs normaux.

Organes des sens : Strabisme divergent, diplopie par paralysie du droit externe de l'œil droit (cette diplopie est survenue il y a deux mois environ). Acuité visuelle normale. Réflexes pupillaires normaux. Fond d'œil normal (Mlle Benit, 18 janvier).

Sphincters : Rien à signaler.

EXAMEN RADIOLOGIQUE du squelette :

Pratiquement, aucun élément du squelette n'est indemne de métastases.

Crâne : Le crâne est entièrement envahi. Il est creusé de véritables géodes de raréfaction, visibles sur tout le pourtour de la voûte, sur les parois des orbites, au niveau des maxillaires.

Rachis : Les métastases rachidiennes semblent avoir été les plus précoces. L'examen radiologique pratiqué dans le service le 2 décembre montre une atteinte considérable des première, deuxième et troisième lombaires.

Ceinture scapulaire : Fracture spontanée de la clavicule gauche.

Thorax : Tout le gril costal paraît atteint.

Bassin : La première métastase du bassin est visible sur une radiographie de juillet 1934.

Fémurs : Le fémur droit montre plusieurs métastases importantes, en particulier une grosse encoche du bord externe, à douze centimètres environ du grand trochanter, au niveau de laquelle s'est produite la fracture spontanée précédemment décrite.

EXAMENS DE LABORATOIRE PRATIQUES :

Urée sanguine : 0,40.

Réactions de Wassermann, Hetch, Meinicke, Muller : négatives.

EXAMENS HÉMATOLOGIQUES :

Des examens hématologiques ont été pratiqués entre le 15 janvier 1935 et le 18 février, c'est-à-dire douze jours avant la mort.

1°) 15 janvier 1935 :

Hématies : 3.600.000.

Leucocytes : 6.000.

Hémoglobine : 70 %.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 60 %.

Poly nucléaires éosinophiles : 2 %.

Mastzellen : 0.

Métamyélocytes : 5 %.

Myélocytes : 3 %.

Moyens mono et lymphocytes : 9 %.

Monocytes : 13 %.

Hématies nucléées pour 100 leuco : 2 %.

Éléments altérés : 6 %.

Hématies granulo-filamenteuses : 3 %.

Plaquettes nombreuses.

Temps de saignement et de coagulation normaux.

2°) Février 1935 :

Hématies : 2.600.000.

Hémoglobine : 50 %.

Leucocytes : 4.600.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 65 %.

Polynucléaires éosinophiles : 2 %.

Mastzellen : 1 %.

Métamyélocytes : 1 %.

Myélocytes : 4 %.

Moyens mono et lymphocytes : 14 %.

Monocytes : 13 %.

Hématies nucléées : 0.

Hématies granulo-filamenteuses : 3 %.

Plaquettes très nombreuses.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation (TZANK) : 2' 30".

3°) 10 février 1935 :

Hématies : 1.900.000.

Hémoglobine : 40. %.

Leucocytes : 4.000.

Equilibre leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 60 %.

Polynucléaires éosinophiles : 0.

Mastzellen : 2 %.

Métamyélocytes : 1 %.

Myélocytes : 1 %.

Moyens mono et lymphocytes : 20 %.

Monocytes : 16 %.

Hématies nucléées : 0.

Hématies granulo-filamenteuses : 4 % des hématies.

Temps de saignement et de coagulation : sans changement.

ÉVOLUTION :

La malade se cachectise lentement en même temps que l'anémie augmente.

Le 20 janvier, se produit une fracture spontanée de la clavicule gauche. Le 15 février, fracture spontanée du fémur droit, avec grosse déformation angulaire. La malade souffre atrocement et reçoit par jour 3 ampoules de morphine. Le 20, apparaît une escarre.

La malade meurt le 3 mars 1935.

AUTOPSIE :

L'autopsie de cette femme a été pratiquée dans de bonnes conditions peu de temps après la mort. Les divers organes ont été examinés microscopiquement ; des fragments osseux ont été prélevés pour examen au niveau de la plupart des pièces du squelette.

Du point de vue macroscopique, seul le squelette est atteint, et il est atteint, peut-on dire, dans son ensemble. L'autopsie confirme les données des examens radiologiques pratiqués. Il n'est pas de pièce osseuse qui ne soit le siège de métastases importantes, macroscopiquement visibles. Le tissu osseux du fémur droit est, à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur, entièrement détruit. La clavicule gauche est le siège d'une fracture par envahissement néoplasique total. La voûte crânienne surtout est parsemée de multiples noyaux métastatiques d'inégal volume. Aucune côte n'est indemne. La base du crâne partiellement, et le maxillaire droit entièrement, sont envahis.

Au niveau des cicatrices des deux interventions subies par la malade, il n'existe, par contre, aucune trace de métastases in situ.

Etude histologique des métastases osseuses.

L'étude histo-pathologique des métastases osseuses présente à considérer un certain nombre de points particuliers méritant d'être notés. Nous étudierons successivement le comportement du tissu osseux de la moelle osseuse, et, au niveau de la voûte crânienne, de la méninge dure, devant l'envahissement métastatique.

1°) L'examen d'un fragment de méninge dure montre une métastase d'épithélioma glandulaire atypique du sein. Cet épithélioma présente, du point de vue cytologique, tous les types de cellules néoplasiques, et du point de vue structural, toutes les dispositions du tube glandulaire d'apparence banale au boyau plein et à la coulée de cellules cancéreuses.

L'atypicité cellulaire est très marquée, l'index karyocénitique très élevé.

Le tissu fibreux enserrant la tumeur est un tissu conjonctif pauvre en éléments cellulaires, très peu habité, réalisant un stroma « peu nourrissant ».

En certains points, enfin, dans les fentes lymphatiques, se voient des embolies de cellules cancéreuses. Par contre, et selon le processus habituel, les vaisseaux ne sont pas envahis.

2°) L'examen d'un fragment métastatique au niveau de la voûte crânienne montre une structure générale de cavités aérolaires contenant les éléments néoplasiques. Ces cellules cancéreuses reproduisent parfois la disposition typique, en tubes ; à côté, d'autres de ces cavités contiennent quelques cellules à noyaux beaucoup plus petits, pycnotiques, ovoïdes, à protoplasma dessinant autour de ce noyau un mince liseré acidophile. Ces cellules n'adhèrent pas toutes à la paroi, certaines seules y sont encore implantées. On peut établir une véritable filiation entre les diverses images observées : la seconde paraît être l'aboutissant de la cellule néoplasique, et en traduit la souffrance. C'est là une image de dégénérescence analogue à celles que l'on observe dans les cancers du poulmon, où une cellule tumorale en « grain d'avoine » (MÉNÉTRIÉ) représente, d'après HUGUENIN, un élément mal nourri et dégénéré. Nous retrouvons sur nos coupes des images analogues et dues vraisemblablement à une cause dystrophique identique. Le tissu osseux n'oppose aucune barrière à l'envahissement cancéreux, il n'y a aucune ébauche de limitation de la tumeur. Les éléments néoplasiques envahissent l'os, le détruisent, et, pour la plupart, meurent sur place.

3°) Du point de vue osseux, les différentes pièces du squelette examinées montrent partout les mêmes images. Les réactions de la

moelle osseuse étaient intéressantes à étudier aux endroits où ce tissu médullaire persistait en partie (vertèbres, côtes).

Le fait remarquable est l'existence côte à côte de l'épithélioma métastatique et de la moelle osseuse non modifiée. On ne trouve à son niveau aucune image pathologique. Ce tissu médullaire ne manifeste vis-à-vis de l'envahissement tumoral absolument aucune hyperplasie : il est détruit de proche en proche, sans réaction.

Par suite de l'envahissement presque total du squelette, la moelle osseuse était, du reste, au moment de la mort, détruite dans sa presque totalité. Il n'a été possible de prélever et de fixer dans de bonnes conditions que quelques très petites parcelles de ce tissu médullaire (fragments de côtes non envahis). Ces fragments, qui n'étaient plus au contact du tissu néoplasique, montrent, eux aussi, des images quasi-normales ; les hématies nucléées y sont rares ; seuls les mégacaryocytes y paraissent, proportionnellement, de nombre augmenté.

Cette absence totale de réaction médullaire rend du reste bien compte des examens hématologiques pratiqués pendant la vie. La moelle s'est laissé étouffer, détruire de proche en proche sans réaction notable, et il s'est constitué dans les périodes ultimes de l'évolution une véritable anémie par anhématopoïèse.

La cause de cette absence de réaction est à discuter sur des bases moins certaines. Il faut sans doute faire entrer en ligne de compte :

1^o) L'extension considérable du néoplasme dans le squelette ;

2^o) les phénomènes « toxiques » liés à cette généralisation et ayant peu à peu abouti à l'inhibition du rôle hématopoïétique de la moelle ; enfin

3^o) l'âge de la malade dont le système hématopoïétique ne pouvait plus guère physiologiquement faire face à un hyperfonctionnement bien marqué.

OBSERVATION XXIV. — F. TRÉMOLIÈRES et L. MALLET.

Mme V..., âgée de 50 ans, entre le 20 mars 1936, à l'hôpital Boucicaut parce qu'elle souffre, depuis environ un an, de douleurs d'abord rachidiennes et coccygiennes, puis étendues au thorax. Ce sont des douleurs de corset des deux côtés du thorax, surtout à gauche, dans les cinq ou six derniers espaces intercostaux : sur un fond d'endolorissement continu éclatent de violentes crises paroxystiques,

comparées par la malade à des arrachements et des brûlures. Une vive douleur, née au milieu de la colonne vertébrale, descend jusqu'à la région sacro-coccygienne se prolongeant dans les deux membres inférieurs, des hanches aux pieds, mais surtout accentuée aux genoux et aux jambes. La malade souffre aussi dans l'épaule et le bras droits. Ces douleurs, très violentes, atroces, sont accentuées par la marche, qu'elles rendent presque impossible, par les efforts, surtout par l'élévation d'un objet quelconque, par la toux, elles se manifestent même au repos et empêchent le sommeil. La malade reste confinée au lit, se plaignant sans cesse, ne trouvant quelque répit qu'après injection de morphine.

Son état général est très altéré. D'une pâleur expliquée par une anémie importante, elle est très asthénique et a maigri, en quelques semaines, de plusieurs kilos. L'examen viscéral, pas plus que l'enquête neurologique, ne fournit d'indications sur la cause de ces névralgies. Mais, au sein droit, on constate une tumeur de volume d'une orange, dure, irrégulière, presque indolore, adhérente au mamelon rétracté et au tégument péri-mamelonnaire, froncée en peau d'orange, tout à fait mobile sur le plan pectoral. Nulle adénopathie axillaire ou sus-claviculaire. Cette tumeur du sein, qui serait apparue il y a une dizaine d'années, cinq ans après un accouchement, est restée longtemps indolente. Depuis six ou sept ans, elle est devenue un peu gênante lors des efforts ou à l'approche des règles ; elle n'a augmenté de volume qu'au cours des derniers mois, en même temps que les douleurs apparaissaient dans le thorax et les membres.

L'existence de cette tumeur, dont l'évolution a paru si longtemps bénigne, invite à l'examen radiologique du rachis. Il révèle l'effondrement de la 9^e vertèbre dorsale, qui est réduite à une simple lamelle osseuse entre les deux disques en apparence intacts. La partie antérieure de la 4^e vertèbre lombaire est complètement érodée. Ces lésions, évidemment, sont la cause des névralgies thoraciques et lombaires.

L'extension des douleurs à l'épaule et au bras droits, ainsi qu'aux membres inférieurs, des hanches aux pieds, impose un examen radiologique de tout le squelette (22 mai). Il montre les lésions du rachis déjà constatée, révèle des altérations multiples du reste du squelette :

1^o) Aspect ostéoporotique de l'humérus et de l'omoplate gauches. Petite géode au-dessous du trochiter. Géode plus grande du tiers supérieur de la diaphyse. Près du col de l'omoplate, trois grandes géodes avec soufflures de l'os au voisinage.

2^o) Enorme cavité ovalaire à l'union du tiers externe et du tiers moyen de la clavicule droite. Aspect pommelé du tiers externe de cet os.

3°) Deux géodes du diamètre d'une pièce de cinquante centimes sur la branche ischio-pubienne droite, et une autre, plus petite, sur la branche horizontale du pubis, près de la symphyse.

4°) Une perte de substance considérable de l'ischion gauche, avec une petite géode ovalaire sur la branche horizontale du pubis.

5°) De multiples altérations (boursoufflements, géodes, flexuosités) de la plupart des côtes, droites et gauches. Pas de véritables fractures : le contour des côtes s'est estompé, mais n'a pas disparu ; il n'y a pas de solution de continuité : la côte est déformée comme une côte ostéomalacique.

C'est alors que les résultats obtenus par la méthode de téléroentgenthérapie appliquée par l'un de nous à l'Hôpital Tenon firent décider le transfert de la malade de Boucicaut à cet établissement.

Du 23 mai au 28 juillet 1936, la malade a subi des irradiations à peu près quotidiennes : irradiations non pas locales, mais semi-totales, étendues à l'ensemble du corps à l'aide de quatre larges champs d'au moins 60 cm. de côté, 2 antérieurs et 2 postérieurs, les champs supérieurs allant de la tête au plan passant par l'ombilic à la partie supérieure des jambes. L'ampoule était placée à 1 m. 50 de distance du plan cutané. La tension était de 275 kilovolts et la filtration de 0 mm. 5 de cuivre + 2 mm. d'aluminium. Le traitement journalier comportait un seul champ, soit supérieur, soit inférieur, auquel étaient appliquées 25 unités r. La durée d'irradiation était de quinze minutes. Chaque champ a reçu entre 250 et 350 unités r., soit, au total, 1.218 unités r. pour l'ensemble du corps. La dose par champ est donc extrêmement faible, environ le dixième des doses appliquées couramment en radiothérapie par champ restreint.

Les applications subies par la malade de façon régulière atténuèrent rapidement ses douleurs ; éprouvant à chaque application un soulagement progressif, elle réclamait la suivante avec insistance. Vingt jours environ après le début du traitement, les douleurs en ceinture et les irradiations dans les jambes ont beaucoup diminué. A la fin du deuxième mois, la récalcification étant manifeste, la malade est autorisée à faire quelques pas. Le traitement interrompu, l'amélioration fonctionnelle se poursuit. Mais d'assez vives douleurs persistant au bas de la colonne lombaire, deux irradiations locales, chacune de 100 unités, sont faites en août, toujours en téléroentgenthérapie.

Cependant, la tumeur du sein a diminué peu à peu. A la fin de juillet, elle était réduite à la grosseur d'une noix et devenue beaucoup plus molle.

Au milieu d'octobre, l'irradiation générale n'ayant pas été reprise depuis deux mois et demi, l'anémie, déjà constatée au cours du

traitement, s'accroît beaucoup. La malade est soignée pendant deux mois dans le service de notre collègue MARCHAL : la médication martiale et hépatique, complétée par trois transfusions sanguines, redresse la formule sanguine (globules rouges : 3.800.000 ; globules blancs : 4.500). En plus de ce traitement, et maintenant encore, la malade est traitée par le gluconate de calcium et la vitamine D : pour édifier de l'os, il faut fournir à l'organisme des matériaux en abondance.

Le malade quitte l'hôpital Tenon au début de janvier 1937, bien différente de ce qu'elle était à son entrée. Elle est revenue à l'hôpital Boucicaut, non plus en malade, mais en visiteuse. Elle vaque à ses occupations ménagères sans aucune peine, ne se plaignant de légers rappels de ses névralgies thoraciques qu'après avoir monté à pied ses sept étages.

Le 24 mars, sa formule sanguine était la suivante :

Globules rouges : 3.900.000.

Globules blancs : 4.000.

Hémoglobine : 80 %.

Poly neutro : 51.

Poly éosino : 2.

Monocytes : 14.

Lymphocytes : 31.

Myélocytes neutro : 2.

Anisocytose et poïkilocytose.

La réparation des lésions osseuses néoplasiques secondaires, qui est manifeste à la radiographie, permet de comprendre cette complète transformation clinique.

1°) La 9^e vertèbre dorsale, réduite à une simple lamelle osseuse, ne pouvait être modifiée. La 4^e lombaire s'est reconstituée et son profil est redevenu normal.

2°) Sur le col de l'omoplate gauche, les trois grandes géodes se sont rétrécies et, à leur pourtour, le tissu osseux s'est densifié.

3°) L'extrémité externe de la clavicule droite s'est reformée et a repris un dessin sensiblement normal. Les lamelles osseuses sont devenues compactes.

4°) Sur la branche ischio-pubienne droite, deux géodes se sont comblées, la troisième est à peine apparente et l'os a repris un aspect presque normal.

5°) A gauche, l'on croirait voir un os sain : nulle trace de géode, ni même d'ostéopore.

6°) Dans l'ensemble, les côtes se sont récalcifiées ; leur contour est redevenu sensiblement normal ; les soufflures sont à peine vi-

sibles. L'une des côtes déformées s'est complètement réparée. Notre observation perdrait beaucoup de sa valeur, si elle n'était accompagnée d'un examen histologique de la tumeur du sein, faisant la preuve de la nature néoplasique de la lésion mammaire primitive et des localisations osseuses secondaires. Cet examen est d'autant plus nécessaire que la tumeur elle-même, par sa longue durée, sa mobilité sur les plans profonds et l'absence d'adénopathie axillaires, avait une allure quelque peu bénigne.

Par crainte d'ajouter à l'atteinte osseuse multiple des essaimages viscéraux, nous n'avons pas osé faire une biopsie lors de l'entrée de la malade à l'hôpital Boucicaut, et son état était alors tellement grave et le pronostic tellement sombre que nous n'avons pas jugé opportune l'ablation de la tumeur. Mais après l'amélioration considérable obtenue par la téléroentgenthérapie, l'intervention chirurgicale, devenue possible, permettait l'étude anatomo-pathologique. Voici les résultats de celle-ci faite par Mlle GASNE, au laboratoire du centre anticancéreux de l'hôpital Tenon :

Carcinome du sein. Présence de nombreux paquets de cellules épithéliales dissociant le tissu conjonctif ; ils sont constitués par des cellules du type cylindrique disposés en amas, en traînées ou en acinis. Ces cellules sont régulières, petites, à noyau foncé. Elles présentent peu de mitoses et de monstruosité. Certaines d'entre elles élaborent une goutte de mucus.

Le tissu conjonctif est, par endroits, très dense. En d'autres endroits, il a subi une fonte colloïde ou muqueuse. A noter une grosse hyperplasie des parois vasculaires et la présence de pigments sanguins.

Absence complète de réaction inflammatoire.

MÉTASTASES OSSEUSES ET ICTÈRE HÉMOLYTIQUE

OBSERVATION XXV. — MM. J. CAROLI et H. LAVERGNE.

Ictère hémolytique aigu par carcinomatose de la moelle osseuse secondaire à un cancer de l'estomac (*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp. Paris*, 19 juillet 1937).

Huit mois avant les accidents que nous rapportons, le malade âgé de 37 ans avait été opéré par le D^r J.-C. Blocq pour cancer du pylore (service du P^r Cunéo). Voici le compte rendu opératoire :

Gastrectomie large par décollement colo-épiploïque. Ablation des ganglions rétro et sous-pylorique ainsi que ceux de la petite courbure : gastrojéjunostomie type Finsterer.

M. FEYEL, chef de laboratoire de la clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, fait l'examen histologique de la pièce et constate les lésions suivantes :

Infiltration des différentes couches de la paroi gastrique par des cellules néoplasiques ou le mucicarmine met souvent en évidence de grosses gouttes de mucus. Ces cellules ont tendance à s'isoler, l'ensemble de la préparation réalisant un type histologique voisin de la limite plastique.

Les ganglions sont également envahis par le néoplasme.

Après son opération, le malade conserve une santé précaire. On l'examine régulièrement chaque mois et l'on constate les signes de sténose incomplète de la bouche anastomotique. Le malade ne peut supporter que de très petits repas et se plaint de la lenteur de ses digestions.

En mars, l'état général est décidément mauvais et le malade est à nouveau hospitalisé salle Saint-Charles dans le service de notre maître, M. le Professeur CARNOT.

Brusquement apparaît un syndrome aigu caractérisé par une aggravation de l'état général, de la fièvre, un ictère, de l'anémie.

La fièvre s'élève progressivement à 39°, un peu irrégulière, avec des rémissions matinales de 1° environ. Après 5 ou 6 jours à 39°, elle redescend vers 38°.

L'ictère est net, franc, généralisé, il y a de l'urobiline dans les urines, mais pas de pigments biliaires vrais. Les matières ne sont pas décolorées, la cholémie est de 200 mmgr. (méthode de CHABROL CHARONNAT et BUSSON).

L'étude de la résistance globulaire montre une fragilité exagérée avec rallongement de la courbe. H₁ 0,62, H₂ 0,50, H₃ 0,30.

L'anémie est à 1.180.000 avec anisocytose. La taille des hématies varie de 11 à 6 μ . La plupart toutefois sont d'un diamètre inférieur à la normale ; il y a microcytose. On observe également de la polychromatophilie et un grand nombre d'hématies nucléées : 11,7 % à une première numération, 16 % huit jours plus tard. L'hémoglobine est à 30 % ; valeur globulaire à 1,3.

L'examen leucocytaire montre 12.000 leucocytes par mm³ et la formule suivante :

Polynucléaires neutrophiles : 72 %.
Polynucléaires éosinophiles : 4,5 %.
Polynucléaires basophiles : 1.
Lymphocytes : 0.
Moyens mononucléaires : 7,6.
Monocytes : 4,5.
Métamyélocytes neutrophiles : 5,7.
Myélocytes neutrophiles : 4,7.

On recherche les isolysines dans le sérum pour les hématies d'un sujet du même groupe (III) et cette recherche reste absolument négative.

La rate est nettement augmentée de volume.

Donc ictère suraigu fébrile après gastrectomie pour cancer de l'estomac.

On pense d'abord à la possibilité d'une infection (perfringens en particulier). Aussi à l'occasion d'une poussée vespérale de température à 39° on fait des hémocultures en bouillon T et en milieux anaérobies (gélose Veillon) : cesensemencements restent stériles.

Devant ce tableau clinique, en raison des antécédents et à cause de la formule sanguine (réaction myéloïde avec très nombreuses hématies nucléées), on pense à la possibilité de métastases de la moelle osseuse. Nous faisons une ponction sternale pour essayer de la mettre en évidence, mais l'aiguille ne rencontre pas de foyer néoplasique et la preuve de la métastase osseuse ne sera faite qu'à l'autopsie.

Le myélogramme montre une grosse activité de la moelle osseuse avec très forte poussée érythroblastique :

Polynucléaires neutrophiles : 14,5 %.
Polynucléaire éosinophile : 0.
Polynucléaire basophile : 0.
Métamyélocytes neutrophiles : 5.

Métamyélocyte oésinophile : 0.
Métamyélocyte basophile : 0.
Myélocytes neutrophiles : 6,5.
Myélocyte éosinophile : 1.
Myélocyte basophile : 0.
Promyélocytes : 2.
Cellule souche : 1.
Proérythroblastes : 18,5.
Monocytes et cellules histiocytaïres : 2.
Lymphocytes : 4,5.
Rapports granulo-érythrocytes = 0,4.

Après quelques jours la température baisse vers 38°, l'ictère diminue ainsi que la fragilité globulaire :

H^1 : 58 ; H^2 : 54 ; H^3 : 38.

L'anémie persiste. La généralisation cancéreuse fait ses preuves par l'apparition d'épanchements pleuraux et le développement rapide d'adénopathies généralisées et d'un ganglion de Troisier particulièrement volumineux. Le malade meurt le 4 mai.

Autopsie et vérifications histologiques (résumé). Nous constatons :

1°) *Des signes d'hémolyse* : une rate hypertrophiée 240 grammes, congestive. Microscopiquement, outre la congestion des cordons, on observe la présence d'une très grande quantité de pigments ferrugineux, extra et intracellulaires.

Il n'y a pas de métastases néoplasiques. Le foie n'en contient pas non plus, on y observe quelques pigments mais moins abondants qu'au niveau de la rate. Le rein et la moelle osseuse ne contiennent que très peu de pigments.

2°) *Dissémination cancéreuse* : L'estomac, pièce en main, paraît indemne de récidive, mais l'examen histologique montre une infiltration néoplasique au niveau de la cicatrice. Fait intéressant pour le chirurgien qui peut inciser en plein néoplasme en se croyant en tissu sain.

Les ganglions forment une énorme tumeur hémorragique rétro-pancréatique. On trouve également dans le médiastin, de grosses masses d'adénopathies, avec foyers apoplectiques. L'examen histologique montre un cancer mucipare à disposition tubulaire.

Il y a une double pleurésie hémorragique.

Le poumon présente un aspect de bronchioneumonie diffuse et ne semble pas atteint par le néoplasme. Ici encore l'examen microscopique montre que, au contraire, il y a une véritable alvéolite diffuse cancéreuse ; les cellules se disposent souvent en forme de tubes et la plupart des éléments contiennent une gouttelette de mucus qui se colore vivement par le mucicarmin.

La moelle osseuse examinée au niveau des côtes et du sternum montre un aspect rouge d'hyperplasie, mais seul l'examen microscopique permet de mettre en évidence le cancer. Tout d'abord de simples frottis colorés au Giemsa nous montrent d'énormes cellules souvent disposées en amas, tout à fait anormales dans la moelle et qui nous semblent néoplasiques. Diagnostic que devait confirmer l'examen des coupes après décalcification de l'os. La structure du néoplasme est du même type que les autres métastases ganglionnaires et pulmonaires. On observe des nodules cancéreux souvent bien limités et bordés par une coque conjonctive ; mais, en d'autres endroits, les cellules se multiplient directement au contact des éléments cellulaires, de la moelle osseuse. Dans les régions non envahies, on observe une hyperplasie aussi bien de la série rouge que de la série granulocytaire.

Il s'agissait donc d'un cas de métastases ostéo-médullaires diffuses secondaires à un cancer de l'estomac. Avec anémie et myélémie. Au cours de son évolution est apparu un ictère hémolytique aigu fébrile.

OBSERVATION XXVI. — FLEISCHNAKER

FLEISCHNER, dans son article sur les résultats de la Ponction sternale dans les métastases cancéreuses de la moelle, rapporte un cas avec ictère hémolytique.

— Il s'agit d'un homme de 44 ans présentant depuis 15 jours un ictère ayant tous les caractères de l'ictère hémolytique.

L'examen viscéral était entièrement négatif. L'examen du sang donna les résultats suivants :

Hémoglobine : 48 %.

Hématies : 2.100.000.

Valeur globulaire : 1,14.

Leucocytes : 5.500.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles : 58 %.

Métamyélocytes : 3 %.

Moyens mononucléaires : 9 %.

Monocytes : 5 %.

Lymphocytes : 25 %.

Anisocytose, ni mégaloctose ni microcytose.

Polychromatophilie.

Résistance globulaire :

Début de l'hémolyse : 0,52.

Hémolyse totale : 0,30.

Il n'a pas été fait de radiographie du squelette.

La ponction sternale donne les résultats suivants :

Réticulocytes : 180 %.

Myéloblastes : 1 %.

Promyélocytes : 1,2 %.

Myélocytes : 3,6 %.

Métamyélocytes : 4,6 %.

Mononucléaires : 4 %.

Polynucléaires neutrophiles : 4,6 %.

Eosinophiles : 0,6 %.

Monocytes : 0,4 %.

Lymphocytes : 0,8 %.

Proérythroblastes : 7 %.

Plasmocellen : 0,8 %.

Macroblastes : 26 %.

Normoblastes : 44,2 %.

F. de division : 1,2 %.

Il y avait donc une augmentation considérable des formes jeunes des érythroblastes qui atteignent 77 %. Les cellules nucléées de la moelle.

L'autopsie révéla l'existence d'un petit carcinome de l'estomac avec très nombreuses métastases dans la moelle osseuse et dans les ganglions régionaux.

CONCLUSIONS

1. — Certains cancers¹ présentent une affinité particulière pour la moelle osseuse et peuvent réaliser par leurs métastases multiples une véritable maladie cancéreuse du système ostéo-médullaire.

2. — Les cancers primitifs sont en général petits et latents, ils siègent surtout au niveau de la prostate, du sein, du corps thyroïde, plus rarement au niveau de l'estomac, du rein ou de l'utérus.

3. — Ces métastases multiples affectent presque toujours les mêmes localisations anatomiques, réalisant un type rhizomélisque, atteinte du rachis, du bassin, de l'extrémité supérieure des fémurs de la ceinture scapulaire, du thorax, quelquefois du crâne, mais il y a intégrité des extrémités des membres.

4. — Ces métastases respectent l'architecture générale des os et envahissent essentiellement la cavité médullaire.

5. — Cliniquement, l'apparition de telles métastases se traduit par des douleurs plus ou moins intenses au niveau du rachis, du bassin, du thorax, des membres, plus rarement par l'apparition de fractures spontanées, enfin par une atteinte profonde de l'état général.

6. — Les radiographies de tout le squelette permettent seules de déceler l'étendue extrême des lésions ; elles

montrent une multitude d'images de décalcification ou de condensation ; les deux processus peuvent d'ailleurs être associés. Le contour des os est en général normal.

7. — Les modifications hématologiques sont constantes :

a) Il peut s'agir d'une anémie avec myélémie, splénomégalie et hépatomégalie ; la myélémie est surtout caractérisée par la grande abondance des hématies nucléées.

b) Exceptionnellement, on peut constater l'existence d'une myélémie sans anémie.

c) Dans la majorité des cas, il existe une anémie plus ou moins importante sans myélémie, avec leucocytose normale ou leucopénie.

d) On a signalé la coexistence possible d'une diminution de la résistance globulaire avec ou sans ictère hémolytique.

8. — La ponction médullaire peut permettre de déceler une hyperactivité hématopoiétique de la moelle, parfois de découvrir des cellules cancéreuses.

9. — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires apparaissent donc comme une des causes de certaines anémies. On devra penser à cette étiologie, la rechercher par des radiographies de tout le squelette. La formule sanguine seule peut dans certains cas (anémie avec myélémie) permettre d'en soupçonner l'existence ; nous en avons rapporté un très bel exemple.

10. — Ces différentes modifications hématologiques sont expliquées par l'étude histologique des lésions médullaires, tantôt (anémie avec myélémie) la moelle est le siège d'une reviviscence fœtale ; la rate et le foie subis-

sent une transformation myéloïde. Tantôt au contraire (anémie sans myélémie), la moelle est envahie progressivement, sans qu'en aucun point du système hémato-poïétique il n'existe un signe de reviviscence embryonnaire.

II. — Rien ne nous permet d'expliquer pourquoi certaines moelles osseuses réagissent différemment à l'envahissement cancéreux.

VU : *Le Doyen,*
TIFFENEAU.

VU : *Le Président de la Thèse,*
CLERC

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- AUBERTIN. — L'anémie pernicieuse d'après les conceptions actuelles. *Soc. Méd. Hôpitaux*, 18 mars 1904.
- Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Tribune Médicale et Société Biologie*, 28 mai 1904.
- Anémie pernicieuse et opothérapie médullaire. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 7 avril 1905.
- Les réactions sanguines dans les anémies graves symptomatiques et cryptogénétiques. *Thèse*, Paris, 1905.
- L'anémie par anhémostopoièse. *Semaine Médicale*, 15-7-1908.
- Anémies cancéreuses. *Traité Pathologie*, 1927.
- Anémie ostéosclérotique. *Chapitre Moelle Osseuse, Encyclopédie Méd. Chir.*, 130223, p. 7.
- AUSSES (A.) (New-York). — 8 cas de métastases osseuses dans le cancer du rectum (vertèbres, fémur, côtes, crâne). Vol. XXI, déc. 1930.
- ASSMANN (H.). — Anémie ostéosclérotique. *Le Sang*, 1936.
- ASKANASY (Genève). — Les fonctions de la moelle osseuse. *Le Sang*, n° I, 1930.
- ACCOLAIS. — L'anémie aplastique. *Thèse*, Lyon, 1910-11.
- BACALOGLU, RACLEANU et VASILESCO. — Généralisation osseuse d'un cancer primitif du sein. *Gazette Médicale de France*, janvier 1934.
- BONOMINI. — 3 cas de carcinome du sein et de la prostate avec métastases osseuses. *Giornale Veneto di Scienze Mediche*, n° 9, 1935, p. 786.
- BORAK (Vienne). — Radiothérapie des tumeurs osseuses métastatiques. *Med. Klinik.*, 14 juin 1935.

- BOYER (J.-L.). — Ostéoses cancéreuses diffuses et réactions parathyroïdiennes. *Thèse*, Paris, 1937.
- BÉRARD (L.), MARTIN (J.-F.) et PONTIUS (P.). — Sur la nature de l'ostéose cancéreuse diffuse et le rôle des parathyroïdes dans sa constitution. *Bull. de la Soc. Française pour l'Etude du Cancer*, février 1936, 2-3, n° 2.
- BURSTYN. — *Thèse*, Toulouse, 1936.
- BERNARD (E.), BOYER, PORGE et GAUTHIER-VILLARS. — Métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein avec hypercalcémie et hyperplasie parathyroïdienne. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 29 mars 1935.
- BEN RAIS. — Dyshématopoïèse et cancer. Anémie splénique. Formes cliniques des tumeurs secondaires des os. *Thèse*, Lyon, 1926.
- CAVE (P.). — Métastases ostéoplastiques. *The British Journal of Radiologie*, vol. VI, n° 62, p. 6.985, février 1933.
- CARNOT, BÉNARD (H.), BOLTANSKI. — Anémie pernicieuse hémorragique (grosse réaction myéloïde du type métaplastique au cours d'un ulcère cancérisé de l'estomac). *Paris Médical*, 1927, 2 avril.
- CAROLI et LAVERGNE (H.). — Ictère hémolytique aigu par carcinomatose de la moelle osseuse secondaire à un cancer de l'estomac. *Soc. Médicale des Hôpitaux*, 19 juillet 1937.
- CLERC (A.). — Cancer latent de l'estomac à forme anémique. *Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 29 mars 1909.
- Cancer gastrique et anémie pernicieuse. *Archives Maladies du Cœur, vaisseaux et sang*, avril 1909, n° 4, p. 223.
- En collaboration de P.-E. WEIL, splénomégalié avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Semaine Médicale*, 1902.
- CHARBONNEL (M.) et MASSÉ. — *Gaz. Hebdomadaire de Sc. Méd.*, Bordeaux, 19 mai 1929, p. 307.
- Cancer secondaire généralisé à tout le squelette.
- CARNOT. — Métastases osseuses néoplasiques. *Cliniques à l'Hôtel-Dieu*, 1935.
- COSTE (F.). — Le Cancer vertébral. *Thèse*, Paris, 1925.
- DELBET. — Sur les épithéliomas secondaires des os. *Ass. Fr. Et. Cancer*, 1925.

DELBET et HERRENSCHMIDT. — A propos de la
Mode d'extension des cancers du sein. *Bull. Ass. fr. Cancer*,
février 1920.

DUCUING (J.), MILITZKY (O.) et MARQUÈS (P.) (Toulouse). Docu-
mentation pour l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse et de
l'anémie myélogénétique. *Presse Médicale*, 27 novembre 1937.

DUCUING (J.). — Documentation pour l'étude radiographique des
métastases vertébrales dans le cancer du sein. *Gazette Méd. de
France*, 1936, p. 130.

DUVOIR-LAYANI et PAUTRAT. — Phosphatases sanguines et mala-
dies osseuses. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 1935.

EPSTEIN. — Etude du sang dans le cancer métastatique de la moelle
osseuse. *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1896, XXX, p. 121.

FRESE (O.). — Über Schwere anöemia bei metastatischen Knochen
carcinomen. *Dent. Arch. g. Klin. Med.*, 1900, Bd LXVIII,
p. 387.

FEUILLE (E.). — Moelle osseuse. Tissu lymphoïde et hématopoïèse.
L'unicisme intégral. Rôle de la moelle osseuse. *Le Sang*, 1929,
p. 647.

FABRE (J.), PONS (H.) et GARIPUY (A.). — Anémie aplastique au
cours de métastases osseuses diffuses d'un cancer du sein.

FLEYS (J.-B.). — Contribution à l'étude du cancer de l'estomac à
forme anémique. Anémie et myélémie. *Thèse*, Paris, 1935.

FLEISCHNER (H.). — La signification de la ponction sternale dans
la maladie de Gaucher et dans les métastases de la moelle
osseuse. *Munch. Woch.*, 11 décembre, n° 50, 1936, pp. 2051-55.

FLEURY. — L'anémie infantile pseudo-leucémique. *Encyclopédie
M. Ch.*

FOULDS (J.-S.). — Cancer du pancréas avec métastases osseuses
(mégalo-blastose, anémie). *The Lancet*, 1937.

DE GENNES, D'ALLAINES et GALLY. — *Bull. et Mém. Soc. Méd.
Hôp. Paris*, 24 janvier 1934.

GARNIER (Marcel) et CATHALA (Jean). — Cancer généralisé du
squelette secondaire à un cancer du sein. *Revue du Cancer*, 19
avril 1926, p. 157.

- HOUDARD et MOUCHET. — Difficultés des diagnostics des lésions multiples du squelette. *Presse Médicale*, 1936, 14 novembre.
- HARRINGTON (A.), WOOD KENNEDY. — Bone Marrow Metastases and anemia in gastric cancer. *Lancet*, I, 378, 1933.
- HELLNER. — Les métastases osseuses des tumeurs malignes. *Chir. U. Orthoped.*, Berlin, 1935.
- HENNING. — *Deutch. Med. Woch.*, II, 1543, 1935.
- KLEMPERER. — Hyperplasie parathyroïdienne et destruction osseuse dans un cas de carcinomatose généralisée. *Surgery gynecology et obstétric*, Chicago, janvier 1923.
- KAPLAN. — Un cas de métastases squelettiques généralisées. *The American Journal of Surgery*, vol. XVI, n° 1, avril 1932.
- KURPJUWEIT. — Diagnostic des métastases malignes de la moelle osseuse par l'examen du sang. *Deut. Arch. fur. Klin. Méd.*, Bd LXXXII, 1903.
- LABORDE, JOUVEAU - DUBREUIL et ROQUES (A.). — Lésions osseuses multiples chez une femme opérée d'un cancer du sein. *Bull. Ass. Fr. du Cancer*, 21 décembre 1925.
- LABORDE, JOUVEAU-DUBREUIL et BERTILLON. — Deux nouvelles observations de lésions multiples des os. *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, janvier 1926.
- LEHNDORFF (H.) (Vienne). — Les maladies érythroblastiques. *Le Sang*, 11 décembre 1936.
- LABBÉ (M.) et BALMUS. — Anémie pernicieuse et cancer de l'estomac. *Le Sang*, N° 2, 1935.
- LABBÉ (M.), BOULIN (R.), BEZANÇON (Justin). — Métastases osseuses multiples au cours d'un cancer du sein. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 12 juin 1931.
- LE FUR (René). — Néo du sein avec métastases osseuses multiples. *Soc. des Chirurgiens de Paris*, 7 mars 1930.
- LERICHE et POLICARD. — Essai de classification générale des maladies des os. *Journal de Chirurgie*, n° 46, 1935, p. 161.
- MURRAY M. COPELAND (New-York). — 354 cas de métastases osseuses secondaires à des épithéliomas ou des sarcomes variés. *Arch. of Surgery*, vol. XXIII, n° 4, octobre 1931, pp. 580-653.

- MATHEY-CORNAT (Bordeaux). — Quelques opinions sur le diagnostic radiographique et les traitements des tumeurs osseuses métastatiques. *Paris Médical*, 4 janvier 1931.
- MOCQUOT, HERRENSCHMIDT et WORMS (R.). — Métastases diffuses du squelette chez des malades atteints de cancer du sein. *Bull. du Cancer*, 20 novembre 1933, p. 526.
- MOZER (J.-J.). — Les ostéoscléroses diffuses. Les anémies ostéosclérotiques. *Revue Médicale de la Suisse Romande*, 1927, 25 septembre, t. XLVII, pp. 802-831.
- MITROVICH (L.) (Belgrade). — La résistance globulaire chez les cancéreux. 23 cas de tumeurs malignes sans métastases osseuses. *Le Sang*, 1929, p. 441.
- MERKLEN et WOLF (M.). — Corrélations fonctionnelles entre la moelle osseuse et le sang. *Presse Médicale*, 8 mars 1930.
- MARCHAL (G.), MALLET (L.), SOULIÉ et ALBOT (Guy). — Métastases néoplasiques simulant un myélome multiple des os. *Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, 15 février 1935.
- MALLET et LEFÈVRE (J.). — Ostéoses cancéreuses métastatiques révélées par myélogramme et ostéogramme. *Bull. et Mém. Société Radiologie Médicale de France*, juillet 1937.
- MALLARMÉ. — La ponction sternale. *Thèse*, Paris, 1937.
- MACH (René-S.) et KLAGES (F.). — Les anémies cancéreuses myélogènes. *Presse Médicale*, 18 juin 1930.
- MARCORELLES. — Anémie et cancer de l'estomac. *Thèse*, Paris, 1910.
- NOEGELI. — L'anémie pernicieuse et son diagnostic. *Wiener Med. Woch.*, 22 août 1903.
- OHOKULO. — Trois cas de tumeurs métastatiques de la moelle osseuse diagnostiqués par la formule sanguine. *Bull. of the Naval Medical Assoc.*, XXI, 1931, p. 5.
- PARMENTIER et CHABROL. — Anémie grave et métastases cancéreuses dans la moelle des os. *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 30-7-1909.
- PONTHUS (M.). — L'ostéose cancéreuse diffuse (signes radiologiques). Aperçu pathogénique. *Bull. et Méd. Soc. Rad. Méd. française*, avril 1936.

- PONTHUS et BONHEMER. — Métastases osseuses et troubles paracancéreux. *Lyon Médical*, 1935.
- POOL et DUNLOP. — Cellules cancéreuses dans le sang circulant. *The American Journal of Cancer*, mai 1934, t. XXI, n° 1, 1934.
- PAVIOT, GUICHARD et PLANCHU. — Anémie cancéreuse avec myélémie. *J. de Médecine de Lyon*, 25 janvier 1935.
- PAVIOT et LEVRAT (M.). — Cancers secondaires des organes hématopoïétiques avec myélémie. *Le Sang*, t. VIII, p. 415.
- PACETTO (G.). — Recherches expérimentales sur la fonction endocrinienne de la rate dans l'hématopoïèse et sur la démyéllination des os longs. *Arch. di. Sc. Biol.*, XI, 127, 1928.
- PEYRON (A.). — Métastases osseuses. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*.
- QUENSEL. — *Acto Medico-Scandinava*, 68, 427-458, 1928.
- ROUSSY et LEROUX. — A propos des métastases dans les cancers irradiés. *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, janvier 1924.
- RAGANEAN. — Syndrome splénomégalie. Anémie et myélémie. *Thèse*, Lyon, 1926.
- VAN D'K. ROHR OBERARGT. — Die Diagnostische Bedintung der Sternal punktion. *Helvetia Medica Acta*, 6 mai 1935.
- BOHR (K.) et HEGGLIN (R.). — Diagnostic des tumeurs malignes métastatiques. *Deut. Arch. fur. Klinisch. Medecin.*, 30 mai 1936.
- RIEUX. — Anémie et cancer. *Revue de Médecine*, 1920.
- ROTKY. — Carcinose osseuse simulant l'anémie pernicieuse. *Prog. Med. Woch.*, 18 janvier 1908.
- ROUX-BERGER (J.-L.) et BACLESSE (F.). — Diagnostic des tumeurs des os. *Mém. Académie Chirurgie*, t. 62, mars 1936.
- SABRAZÈS, JENNENEY (G.) et MATHEY-CORNAT (R.). — Les tumeurs des os. 1932.
- SOLCARD. ROLLAND et QUÉRANGAL DES ESSARTS. — Carcinomatose osseuse généralisée consécutive à un cancer du sein. *Soc. Anat. Pathol.*, 12 mars 1932.
- SNAPPER. — Rapports entre les parathyroïdes et le squelette. *Congrès de Médecine*, 1936.

- SCHWARTZ (G.) et NADAUD (P.). — Carcinomatose secondaire osseuse généralisée. *Journal de Radiologie*, 5 mai 1931.
- SCHEERMTMARN. — Traitement des métastases osseuses par la radiothérapie. *Munch. Med. Woch.*, 1929.
- TRÉMOLIÈRES (F.) et MALLET (L.). — Cancer du sein généralisé du squelette traité par la téléroentgenthérapie. *Presse Médicale*, 1937.
- THOMPSON (James) and KEILLER (Violet-H.). — Multiple skeletal metastases from cancer of the breast. *Surgery, Gynecology and obstetric.*, vol. 38, n° 3, p. 367, 1924.
- THÉVENIN (M.). — Contribution à l'étude de la généralisation osseuse du cancer du sein. *Thèse*, Montpellier, 1935.
- TAVERNIER. — Les tumeurs secondaires des os du bassin. *Lyon Chirurgical*, 1937.
- VIANNAY (Ch.). — Cancer des deux seins. Métastases osseuses généralisées. *Soc. de Chirurgie de Lyon*, 13 janvier 1927.
- VALLÉRY-RADOT (P.). — Epithélioma primitif du rein cliniquement latent avec métastases osseuses multiples. *Soc. Anat. Path.*, 6 juin 1929.
- VAN BOGAERT, VAN CAUTEREN et SCHERER (H.-J.). — La forme ostéoplastique généralisée du cancer prostatique. *Presse Médicale*, novembre 1936.
- VIENNOIS. — Contribution à l'étude de l'ostéose cancéreuse diffuse. Signes radiologiques. Aperçus pathogéniques. *Thèse*, Lyon, 1935.
- VAQUEZ et AUBERTIN. — Nature de l'anémie splénique myéloïde. *Tribune Médicale*, 14 mai 1904.
- WEIL (P.-E.) et CLERC. — Splénomégalie avec anémie et réaction myéloïde du sang. *Semaine Médicale*, 1902.
- WALKER (M.-A.). — Report of a case of generalized carcinomatous metastasis of bones. *American Journal of Roentgen.*, février 1927.
- WOUGH (Th.-R.). (Montréal, Canada). — Anémie hémolytique dans les carcinomatoses de la moelle osseuse. *American J. of Med. Sciences*, 1936.

WELTI, HUGUENIN et PLACA. — Aspect radiologique d'ostéite fibro-kystique du bassin avec hypercalcémie et lésions d'hyperplasie parathyroïdienne par métastase d'épithélioma. *Bull. Ass. Fr. Et. Cancer*, 1935.

ZADEK et SONNENFELD. — Le syndrome clinique et hématologique des tumeurs osseuses métastatiques. *Klinische Wochenschrift*, an IX, n° 48, 29 novembre 1930.

